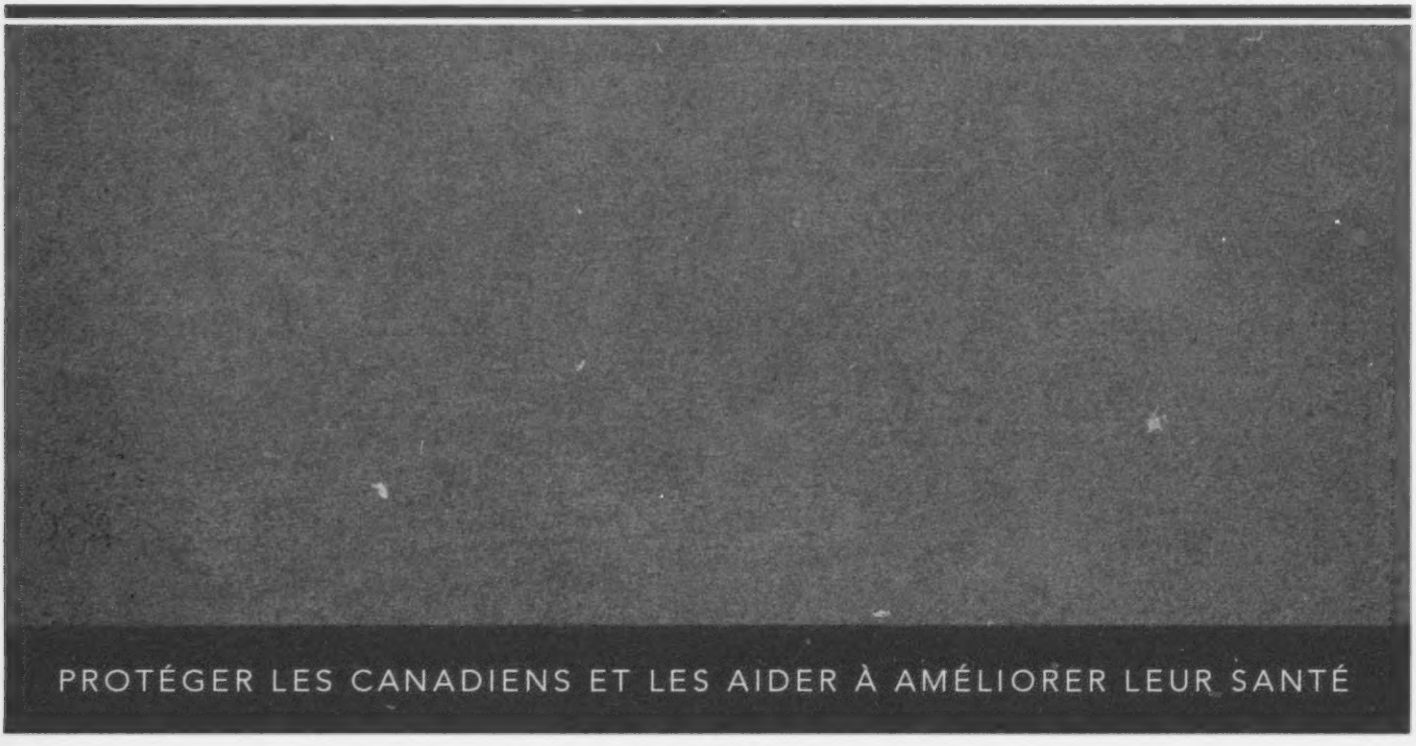
Examen du comité consultatif Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI)

Mise à jour sur la revue de la littérature portant sur l'efficacité potentielle et réelle des vaccins antigrippaux trivalents inactivés à forte dose (Fluzone[MD] Haute dose) et contenant l'adjuvant MF59 (Fluad[MD]) chez les adultes âgés de 65 ans et plus



Agence de la santé publique du Canada | Public Health Agency of Canada

Canada

PROMOUVOIR ET PROTÉGER LA SANTÉ DES CANADIENS GRÂCE AU LEADERSHIP, AUX PARTENARIATS, À L'INNOVATION ET AUX INTERVENTIONS EN MATIÈRE DE SANTÉ PUBLIQUE
– Agence de la santé publique du Canada

Also available in English under the title:
An Advisory Committee Review
National Advisory Committee on Immunization (NACI)
Literature Review Update on the Efficacy and Effectiveness of High-Dose (Fluzone® High-Dose) and MF59-Adjuvanted (Fluad®) Trivalent Inactivated Influenza Vaccines in Adults 65 Years of Age and Older

On peut obtenir, sur demande, la présente publication en formats de substitution.

© Sa Majesté la Reine du chef du Canada, représentée par la ministre de la Santé, 2018

Date de publication : Mai 2018

La présente publication peut être reproduite sans autorisation pour usage personnel ou interne seulement, dans la mesure où la source est indiquée en entier. Toutefois, sa reproduction en multiples exemplaires, en tout ou en partie, à des fins commerciales ou de redistribution est interdite sans l'autorisation écrite préalable du ministre de Travaux publics et Services gouvernementaux Canada, Ottawa (Ontario) K1A 0S5 ou copyright.droitdauteur@pwgsc.gc.ca.

Cat. : HP40-210/2018F-PDF
ISBN : 978-0-660-25555-2
Pub. : 170494

PRÉAMBULE

Le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) donne à l'Agence de la santé publique du Canada (ASPC) des conseils constants et à jour liés à l'immunisation dans le domaine de la médecine, des sciences et de la santé publique. L'ASPC reconnaît que les conseils et les recommandations figurant dans la présente déclaration reposent sur les connaissances scientifiques les plus récentes et diffuse ce document à des fins d'information. Les personnes qui administrent le vaccin doivent également connaître le contenu de la monographie de produit pertinente. Les recommandations d'utilisation et les autres renseignements qui figurent dans le présent document peuvent différer du contenu de la monographie de produit rédigée par le fabricant du vaccin au Canada. Les fabricants ont fait approuver les vaccins et ont démontré leur innocuité et leur efficacité uniquement lorsqu'ils sont utilisés conformément à la monographie de produit. Les membres du CCNI et les agents de liaison doivent se conformer à la politique de l'ASPC régissant les conflits d'intérêts, notamment déclarer chaque année les conflits d'intérêts possibles.

TABLE DES MATIÈRES

SOMMAIRE 4

I. INTRODUCTION 4

II. MÉTHODES 6

III. RÉSULTATS 8

III.1 Inclusion et caractéristiques de l'étude 8

III.2 Efficacité potentielle et réelle 9

III.2.1 Vaccin antigrippal trivalent inactivé à forte dose (Fluzone[MD] Haute dose) 9

III.2.2 Vaccin antigrippal trivalent inactivé avec adjuvant MF59 (Fluad[MD]) 12

IV. ANALYSE 14

V. LISTE DES ABRÉVIATIONS 17

VI. REMERCIEMENTS 18

VII. RÉFÉRENCES 19

ANNEXE A : STRATÉGIE DE RECHERCHE ET RÉSULTATS 22

ANNEXE B : NIVEAU DE DONNÉES PROBANTES SELON LA MÉTHODOLOGIE DE LA RECHERCHE ET LA COTE DE QUALITÉ (VALIDITÉ INTERNE) DES DONNÉES PROBANTES 27

ANNEXE C : ORGANIGRAMME DU PROCESSUS DE SÉLECTION DES ÉTUDES DANS LE CADRE DE LA REVUE DE LA LITTÉRATURE SUR L'EFFICACITÉ POTENTIELLE ET RÉELLE DU VACCIN ANTIGRIPPAL TRIVALENT INACTIVÉ À FORTE DOSE (FLUZONE[MD] HAUTE DOSE) CHEZ LES ADULTES ÂGÉS DE 65 ANS ET PLUS 28

ANNEXE D : ORGANIGRAMME DU PROCESSUS DE SÉLECTION DES ÉTUDES DANS LE CADRE DE LA REVUE DE LA LITTÉRATURE SUR L'EFFICACITÉ POTENTIELLE ET RÉELLE DU VACCIN ANTIGRIPPAL TRIVALENT INACTIVÉ CONTENANT L'ADJUVANT MF59 (FLUAD[MD]) CHEZ LES ADULTES ÂGÉS DE 65 ANS ET PLUS 29

ANNEXE E : RÉSUMÉ DES DONNÉES SUR L'EFFICACITÉ POTENTIELLE ET RÉELLE DU VACCIN ANTIGRIPPAL TRIVALENT INACTIVÉ À FORTE DOSE (FLUZONE[MD] HAUTE DOSE) CHEZ LES ADULTES ÂGÉS DE 65 ANS ET PLUS 30

ANNEXE F : RÉSUMÉ DES DONNÉES SUR L'EFFICACITÉ POTENTIELLE ET RÉELLE DU VACCIN ANTIGRIPPAL TRIVALENT INACTIVÉ CONTENANT L'ADJUVANT MF59 (FLUAD^{MD}) CHEZ LES ADULTES ÂGÉS DE 65 ANS ET PLUS 39

SOMMAIRE

Deux vaccins antigrippaux trivalents inactivés (VTI) conçus particulièrement pour les adultes âgés de 65 ans et plus sont actuellement homologués au Canada : un vaccin à forte dose (Fluzone[MD] Haute dose, Sanofi Pasteur) et un vaccin contenant l'adjuvant MF59 (Fluad[MD], Seqirus). Des revues précédentes de la littérature portant sur l'efficacité potentielle et réelle, l'immunogénicité et l'innocuité de Fluzone[MD] Haute dose et de Fluad[MD] ont été effectuées pour éclairer les recommandations du Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) relatives à l'utilisation de ces vaccins dans la Déclaration annuelle du CCNI : Chapitre sur la grippe du Guide canadien d'immunisation et Déclaration sur la vaccination antigrippale saisonnière. Afin de s'assurer que ces recommandations continuent d'être éclairées par la littérature la plus actuelle, la présente revue a été effectuée pour recueillir d'autres données probantes en matière d'efficacité potentielle et réelle publiées depuis les premières revues. Cinq études supplémentaires portant sur Fluzone[MD] Haute dose et quatre études supplémentaires sur Fluad[MD] ont été repérées; elles avaient toutes pour objectif d'évaluer l'efficacité réelle (ER) de ces deux vaccins. Plusieurs préoccupations touchant la méthodologie justifient une interprétation prudente des résultats d'étude pour ces deux vaccins. Compte tenu de ces considérations, la présente mise à jour n'a pas repéré de données probantes susceptibles de justifier des modifications des conclusions des revues précédentes et conclut que : 1) les données probantes voulant que Fluzone[MD] Haute dose offre une protection supérieure à celle du VTI à dose normale chez les personnes âgées sont qualifiées de bonnes (données probantes de catégorie A); 2) les données probantes voulant que vaccin Fluad[MD] contenant l'adjuvant MF59 peut être efficace pour réduire le risque d'hospitalisation en raison de la grippe et de complications connexes chez les personnes âgées comparativement aux personnes non vaccinées sont qualifiées de passables (données probantes de catégorie B); 3) les données probantessont insuffisantes pour affirmer que le vaccin Fluad[MD] peut être efficace pour réduire le risque d'hospitalisation en raison de la grippe et de complications connexes chez les personnes âgées comparativement aux personnes ayant reçu un vaccin sous-unitaire trivalent inactivé sans adjuvant (données probantes de catégorie I); 4) aucunes données probantes n'ont été repérées pour déterminer comment le vaccin à forte dose se compare au vaccin contenant l'adjuvant MF59 (données probantes de catégorie I).

I. INTRODUCTION

Contexte

Au Canada, pendant les saisons prépandémique (de 2003-2004 à 2008-2009) et postpandémique (2010-2011) de la grippe, de 55 à 65 % des hospitalisations et environ 87 % des décès attribuables à la grippe se sont produits chez les adultes âgés de 65 ans et plus, même si ce groupe d'âge ne comprend que 14 % de la population[1, 2]. La modélisation statistique de données issues de la base de données nationale du Canada a révélé que les adultes âgés de 65 ans et plus présentent le taux d'hospitalisation liée à la grippe le plus élevé, de 270 à 340 pour 100 000 personnes comparativement aux taux de 10 à 20 pour 100 000 personnes pour les adultes âgés de 20 à 49 ans et de 50 à 70 pour 100 000 personnes pour les adultes âgés de 50 à 64 ans[3]. Pour les décès attribuables à la grippe, le taux de mortalité moyen annuel pour les adultes âgés de 65 ans et plus a été estimé à 108,8 pour 100 000 personnes, ce qui est beaucoup plus élevé que le taux de mortalité estimé de 4,0 pour 100 000 personnes chez les adultes âgés de 50 à 64 ans[4]. Étant donné le fardeau de la grippe au sein de cette population, le CCNI inclut les adultes âgés de 65 ans et plus parmi les groupes à risque élevé pour lesquels la vaccination antigrippale est particulièrement recommandée[5].

Même si la vaccination demeure la façon la plus efficace de prévenir la grippe et ses complications[5], des données probantes indiquent une réduction de la production d'une réponse immunitaire et de l'efficacité des vaccins antigrippaux chez les adultes plus âgés comparativement aux adultes plus jeune en raison de l'immunosénescence des personnes âgées. Par exemple, les personnes âgées de 17 à 59 ans présentent une réponse immunitaire au vaccin antigrippal de deux à quatre fois plus élevée, telle que mesurée par les taux de séroconversion et de séroprotection, comparativement à celles âgées de 65 ans et plus[6]. Une méta-analyse des adultes âgés de 65 ans et plus a révélé une estimation ponctuelle plus faible de l'efficacité réelle (ER) du vaccin pour prévenir la grippe confirmée en laboratoire (ER : 49 %, IC à 95 % : 33 à 62 %)[7] comparativement à une méta-analyse des adultes en santé âgés de 18 à 64 ans (ER : 59 %, IC à 95 % : 51 à 67 %)[8]. Par conséquent, les données probantes indiquent la nécessité de vaccins antigrippaux plus efficaces ciblés pour les adultes de 65 ans et plus.

Il existe deux vaccins antigrippaux trivalents inactivés (VTI) autorisés au Canada conçus pour augmenter l'immunogénicité chez les adultes de 65 ans et plus : un vaccin à virion fragmenté à forte dose (Fluzone[MD] Haute dose, Sanofi Pasteur) et un vaccin sous-unitaire inactivé contenant l'adjuvant MF59 (Fluad[MD], Seqirus).

Le vaccin Fluzone[MD] Haute dose a été récemment autorisé au Canada pour la saison grippale 2016-2017[9] et il contient 60 µg d'hémagglutinine (HA) par souche (comparativement à 15 µg de HA par souche dans une dose normale) administrée en dose de 0,5 mL par injection intramusculaire à l'aide de seringues préremplies à dose unique. Il est actuellement le seul vaccin antigrippal inactivé à forte dose et à virion fragmenté offert au Canada. Une revue de la documentation portant sur l'efficacité potentielle et réelle, l'immunogénicité et l'innocuité des vaccins antigrippaux saisonniers à forte dose, y compris Fluzone[MD] Haute dose, chez les adultes âgés de 65 ans et plus a été préparée en 2016[1] dans le cadre du processus fondé sur des données probantes du CCNI[10] visant à orienter l'inclusion du vaccin Fluzone[MD] Haute dose dans la Déclaration sur la vaccination antigrippale pour 2016-2017[11].

Autorisé au Canada depuis septembre 2011, Fluad[MD] est un vaccin sous-unitaire inactivé à dose normale contenant l'adjuvant MF59, une émulsion de type huile dans eau composée de squalène (phase huileuse), stabilisée par des agents de surface, le polysorbate 80 et le trioléate de sorbitan, dans un tampon de citrate[12]. Comme le vaccin Fluzone[MD] Haute dose, Fluad[MD] est administré en dose de 0,5 mL par injection intramusculaire à l'aide de seringues préremplies à dose unique. Le vaccin Fluad[MD] et sa formule pédiatrique (Fluad Pédiatrique[MC], Seqirus) sont les seuls vaccins antigrippaux contenant un adjuvant autorisés au Canada. Les données probantes sur l'efficacité potentielle et réelle, l'immunogénicité et l'innocuité du vaccin Fluad[MD] ont d'abord été examinées en 2011[13] afin d'orienter l'inclusion de Fluad[MD] dans la Déclaration sur la grippe saisonnière pour 2011-2012[14]; elles ont par la suite été complétées par des données supplémentaires sur l'efficacité dans la Déclaration sur la grippe saisonnière pour 2014-2015[15].

En s'appuyant sur les précédentes revues, le CCNI inclut Fluzone[MD] Haute dose et Fluad[MD] dans les produits recommandés pour les adultes âgés de 65 ans et plus. Il a conclu à la fois qu'il existe des données probantes indiquant qu'un VTI à forte dose chez les adultes plus âgés devrait fournir une protection plus élevée comparativement au vaccin intramusculaire à dose normale et que le vaccin Fluad[MD] contenant l'adjuvant MF59 peut être efficace pour réduire le risque d'hospitalisation en raison de la grippe et de ses complications chez les personnes âgées comparativement aux personnes non vaccinées et à celles ayant reçu le vaccin sous-unitaire trivalent sans adjuvant[11]. Ces conclusions étaient fondées sur les données probantes

disponibles au moment de la formulation de la recommandation; l'ensemble des données probantes en matière d'efficacité potentielle et réelle pour ces vaccins comprenait des lacunes en matière de données probantes et des préoccupations touchant la méthodologie[1, 11]. Il existait des lacunes en matière de données probantes comparant directement l'efficacité relative potentielle ou réelle du VTI à forte dose à celle du VTI contenant l'adjuvant MF59[1] et du VTI à forte dose ou contenant l'adjuvant MF59 à celle du vaccin antigrippal quadrivalent inactivé (VQI)[1, 11]. Certaines données permettaient d'observer un effet lié à l'âge du vaccin à forte dose chez les personnes passablement âgées (de 75 ans et plus), selon lequel le vaccin à forte dose offrirait une meilleure protection relative comparativement aux personnes un peu moins âgées (de 65 à 74 ans)[11]. Il n'a pas été possible d'observer un effet semblable pour le vaccin contenant l'adjuvant MF59. Les préoccupations touchant la méthodologie des études portant sur l'efficacité potentielle et réelle précédemment repérées nécessitant une interprétation prudente des conclusions comprennent l'absence d'essais contrôlés randomisés (ECR) pour Fluad[MD], l'utilisation de résultats cliniques qui sont moins spécifiques (p. ex., symptôme grippal [SG]) ou non spécifiques à la grippe (p. ex., hospitalisation toutes causes confondues), les limites des études d'observation de la vaccination antigrippale ainsi que d'autres limites propres à l'étude[1, 13, 15]. De plus, l'expérience acquise avec les conclusions relatives à l'efficacité potentielle et réelle du vaccin antigrippal vivant atténué souligne la nécessité de la surveillance continue de l'ER[11]. Par conséquent, une mise à jour des revues portant sur l'efficacité potentielle et réelle des vaccins Fluzone[MD] Haute dose et Fluad[MD] permet de s'assurer que les recommandations sur l'utilisation de ces vaccins chez les personnes âgées continuent d'être orientées par un ensemble de données probantes qui comprend la littérature la plus actuelle.

But et objectifs

L'objectif de la présente mise à jour est de repérer, d'examiner et de résumer de façon systématique les données probantes issues des nouvelles publications sur l'efficacité potentielle et réelle du VTI à forte dose (Fluzone[MD] Haute dose) et du VTI contenant l'adjuvant MF59 (Fluad[MD]) chez les adultes âgés de 65 ans et plus comparées entre elles, ainsi qu'au VTI à dose normale (avec ou sans adjuvant), au VQI ou à l'absence de vaccination.

II. MÉTHODES

Stratégie de recherche

Des recherches ont été menées dans les bases de données électroniques MEDLINE, EMBASE, Global Health, ProQuest Public Health Database et Scopus à l'aide de stratégies de recherche pour Fluzone[MD] Haute dose et Fluad[MD] adaptées de l'Examen de la littérature sur le vaccin contre la grippe saisonnière à forte dose chez les adultes de 65 ans et plus[1] précédemment réalisé par le CCNI. Des recherches distinctes ont été effectuées pour le VTI à forte dose et le VTI contenant l'adjuvant MF59, étant donné que différentes dates de publication ont été utilisées : du 1er juin 2014 au 22 mars 2017 pour le vaccin à forte dose et du 1er janvier 2012 au 22 mars 2017 pour le vaccin contenant l'adjuvant MF59. Les limites des dates de publication ont été choisies de façon à obtenir un chevauchement d'au moins un an avec les mises à jour les plus récentes de la recherche sur les données probantes en matière d'efficacité potentielle et réelle pour ces vaccins (c.-à-d. le 22 juin 2015 pour le vaccin Fluzone[MD] Haute dose[1] et une date non précisée en 2013 pour le vaccin Fluad[MD][16]). Les recherches ont été limitées davantage aux articles publiés en anglais et en français. Le type de publication n'a pas fait l'objet de restriction d'admissibilité. L'Annexe A présente les stratégies entières de recherche électronique.

Repérage des études admissibles

Les études repérées dans les recherches effectuées dans les bases de données ont été chargées dans RefWorks (ProQuest LLC, Ann Arbor, MI) et les doublons ont été supprimés. L'examen des articles et l'évaluation de leur admissibilité pour la présente revue de la littérature ont été effectués de façon indépendante par deux examinateurs. Les titres et les résumés fournis par les recherches dans les bases de données ont été examinés pour en évaluer l'admissibilité. Le texte intégral des études jugées potentiellement admissibles après l'examen du titre et du résumé ou ne possédant pas suffisamment de renseignements pour déterminer l'admissibilité (p. ex., absence de résumé) a été obtenu et a fait l'objet d'un examen plus approfondi à cette fin. Les critères d'exclusion pour le repérage des publications et le processus de sélection pour les vaccins Fluzone[MD] Haute dose et Fluad[MD] ont été adaptés des critères utilisés dans la revue de 2016 sur les vaccins antigrippaux à forte dose pour les personnes âgées[1].

Les articles ont été exclus si le titre et le résumé permettaient de déterminer avec certitude que l'article répondait à au moins un des critères suivants :

1. La population d'étude ne comprend pas au moins une proportion d'adultes âgés de 65 ans et plus;
2. La recherche ne portait pas sur les vaccins antigrippaux;
3. La recherche ne portait que sur les vaccins contre la grippe prépandémique ou pandémique;
4. La recherche ne portait pas sur l'efficacité potentielle ou réelle du vaccin antigrippal contre la grippe ou ses complications;
5. L'article est un éditorial, un texte d'opinion ou un bulletin de nouvelles;
6. L'article était compris dans les revues précédentes.

L'article a ensuite été exclu si le texte intégral permettait de certifier qu'il répondait à au moins un des critères suivants :

1. Plus de 10 % de la population d'étude se situait à l'extérieur de la fourchette d'âge d'intérêt (65 ans et plus) ou une analyse distincte n'a pas été effectuée pour le groupe d'âge d'intérêt;
2. L'efficacité potentielle ou réelle du vaccin antigrippal contre la grippe ou ses complications n'a pas fait l'objet d'une recherche et n'a pas été indiquée pour les vaccins antigrippaux à forte dose (Fluzone[MD] Haute dose) ou contenant l'adjuvant MF59 (Fluad[MD]);
3. L'article ne présentait qu'une recherche secondaire (p. ex., revue de la littérature, examen systématique, méta-analyse).

La recherche à la main des études incluses a été effectuée au moyen d'une vérification des listes de références afin de repérer des publications pertinentes supplémentaires. Une telle recherche a aussi servi à récupérer des articles pertinents sur des recherches secondaires.

Extraction des données

Un examinateur a extrait les données des études incluses dans un tableau des données probantes à l'aide d'un modèle d'extraction des données mis à l'essai conçu pour recueillir des renseignements sur le plan d'étude, la population et les résultats d'intérêt ainsi que des renseignements, au besoin, sur la détermination du statut de vaccination antigrippale, la méthode de dépistage du virus de la grippe, la formule du vaccin antigrippal et la saison grippale. Un deuxième examinateur indépendant a validé les données extraites en vérifiant les désaccords ou les irrégularités résolues au moyen de discussions et de consensus.

Synthèse qualitative
La présente revue synthétise de manière descriptive les renseignements extraits des études incluses (résumés d'orientation, ampleur et signification statistique des estimations des effets signalés pour différents résultats déterminés par l'étude) et elle explore les profils généraux dans les données.

Évaluation de la qualité de la méthodologie
La qualité méthodologique des études a fait l'objet d'une évaluation indépendante par deux examinateurs qui se sont fondés sur la méthodologie d'étude indiquée à l'aide de paramètres propres au plan d'étude présentés par Harris *et al.* (2001)[17] pour évaluer la validité interne de chaque étude (Annexe B).

III. RÉSULTATS

La section III.1 présente le résumé du repérage et du processus de sélection des études ainsi que les détails de ces dernières. La section III.2 résume les données probantes (actuelles et anciennes) en matière d'efficacité potentielle et réelle des vaccins Fluzone[MD] Haute dose et Fluad[MD] contenant l'adjuvant MF59.

III.1 Inclusion et caractéristiques de l'étude

Le repérage, l'examen et le processus d'évaluation d'admissibilité des études sont résumés visuellement à l'Annexe C pour le vaccin Fluzone[MD] Haute dose et à l'Annexe D pour le vaccin Fluad[MD] contenant l'adjuvant MF59. Toutes les études incluses étaient des publications rédigées en anglais. Pour le vaccin Fluzone[MD] Haute dose, cinq études ont été jugées admissibles à la synthèse qualitative[18-22], y compris une étude de Shay *et al.* (2017) qui était sous presse au moment de la consultation des bases de données électroniques (c.-à-d. qu'elle n'était pas répertoriée dans les bases de données consultées) et qui a été repérée par un intervenant externe. Pour le vaccin Fluad[MD] contenant l'adjuvant MF59, quatre études ont été incluses dans la synthèse qualitative[23-26], y compris deux études repérées dans d'autres sources. Une de ces études a été repérée dans la liste de références d'un article de synthèse pertinent[26], et l'autre, un rapport préliminaire du Réseau canadien de surveillance des cas graves, a été présentée au Groupe de travail sur l'influenza du CCNI ainsi qu'à la Conférence canadienne sur l'immunisation de 2016[25].

Les données d'étude extraites sont présentées dans le tableau des données probantes de l'Annexe E pour le vaccin Fluzone[MD] Haute dose et dans le tableau des données probantes de l'Annexe F pour le vaccin Fluad[MD] contenant l'adjuvant MF59. Toutes les études incluses dans la synthèse qualitative ont reçu la note « bien » selon les paramètres propres au plan d'étude de Harris *et al.*[17], exception faite de celle de Spadea *et al.*, qui a obtenu la note « médiocre »[23].

III.2 Efficacité potentielle et réelle

III.2.1 Vaccin antigrippal trivalent inactivé à forte dose (Fluzone[MD] Haute dose)

Données probantes mises à jour

La revue de la littérature mise à jour a permis de repérer cinq études supplémentaires[18-22] ayant évalué l'efficacité de Fluzone[MD] Haute dose chez les adultes âgés de 65 ans et plus[11]. Parmi ces études, deux ont été menées par DiazGranados *et al.*[18, 20] comme analyses complémentaires à l'aide des données issues des phases IIIb et IV de leur ECR précédemment publiées, qui comparaient l'efficacité relative du vaccin Fluzone[MD] Haute dose à celle du vaccin Fluzone[MD] à dose normale[27]; l'ECR publié antérieurement était inclus dans la précédente revue de la littérature[11]. La présente revue a également repéré un ECR par grappe dans une maison de soins infirmiers réalisé par Gravenstein *et al.* (2017) qui ne comptait que des résultats provisoires au moment de la revue[21] (maintenant publiés[28]) ainsi que deux études de cohortes prospectives, une menée par Richardson *et al.* (2015)[19] et l'autre par Shay *et al.* (2017)[22]. L'étude de cohorte rétrospective menée par Shay *et al.* (2017)[22] a été effectuée comme suivi de l'étude menée par Izurieta *et al.* (2015)[29]; cette dernière étude a également été incluse dans la précédente revue de la littérature[11]. L'étude de Shay *et al.* a eu recours à un ensemble de données élargi (deux saisons grippales au lieu d'une) pour évaluer la mortalité comme résultats primaires.

La première analyse complémentaire menée par DiazGranados *et al.* (2015) comparait l'efficacité relative du vaccin Fluzone[MD] Haute dose à celle du vaccin Fluzone[MD] à dose normale pour prévenir les hospitalisations toutes causes confondues et les événements cardiorespiratoires graves possiblement liés à la grippe (définis en tant qu'événements entraînant l'hospitalisation ou le décès; potentiellement mortels, d'importance médicale; ou provoquant une déficience) chez les adultes âgés de 65 ans et plus, de 6 à 8 mois après la vaccination, au cours de deux saisons grippales[20]. Le vaccin Fluzone[MD] Haute dose était significativement (c-à-d. sur le plan statistique) plus efficace que la formule à dose normale pour prévenir les hospitalisations toutes causes confondues (ER relative : 6,9 %, IC à 95 % : 0,5 à 12,8 %) et les événements cardiorespiratoires graves dans l'ensemble (ER relative : 17,7 %; IC à 95 % : 6,6 à 27,4 %), ainsi que les cas de pneumonie (ER relative : 39,8 %; IC à 95 % : 19,3 à 55,1 %), mais pas les autres problèmes cardiorespiratoires particuliers (p. ex., cas de grippe grave confirmée en laboratoire, cas de coronaropathie, insuffisance cardiaque congestive, événements vasculaires cérébraux). La deuxième analyse complémentaire menée par DiazGranados *et al.* (2016) dans la même population d'étude comparait l'efficacité relative de la vaccination par différentes combinaisons du vaccin Fluzone[MD] Haute dose ou du vaccin Fluzone[MD] à dose normale administrés dans la présente saison grippale et la précédente pour la prévention de la grippe confirmée en laboratoire de n'importe quelle souche dans la saison grippale actuelle[18]. Les participants ont été randomisés de façon à recevoir le vaccin haute dose ou le vaccin à dose normale durant la première saison, et de même durant la seconde saison pour une total de quatre schémas de vaccination. En ce qui concerne les personnes ayant reçu le vaccin à dose normale au cours des deux saisons de l'étude, même si elles n'étaient pas statistiquement significatives, l'ER relative pour prévenir l'infection grippale durant la seconde saison étaient plus élevée chez les personnes ayant reçu le vaccin à forte dose au cours de la première saison et le vaccin à dose normale durant la second saison (ER relative : 11,2 %; IC à 95 % : -27,4 à 38,2 %); le vaccin haute dose durant la seconde saison (ER relative : 31,6 %; IC à 95 % : -0,8 à 53,9 %) et le vaccin haute dose durant les deux saisons (ER relative : 25,1 %; IC à 95 % : -8,9 à 48,8 %). Cependant, une protection statistiquement

significative contre l'infection grippale a été observée lorsque les données ont été regroupées pour inclure les personnes ayant reçu n'importe quel vaccin au cours de la première saison et le vaccin à forte dose au cours de la seconde saison comparativement à celles ayant reçu le vaccin à dose normale au cours des deux saisons (ER relative : 28,3 %; IC à 95 % : 1,0 à 47,8 %). La modélisation de régression logistique a permis de confirmer que le type de vaccin reçu durant la précédente saison ne modifiait pas de façon statistiquement significative l'ER de la saison actuelle (p = 0,43), mais l'administration du vaccin à forte dose au cours de la saison actuelle était associée de façon statistiquement significative à un plus faible risque de grippe (p = 0,043).

Les résultats provisoires d'un ECR multicentrique avec grappes, mené par Gravenstein *et al.* (2015) qui ont randomisé 823 établissements de soins infirmiers durant la saison grippale 2013-2014, comparaient l'efficacité relative du vaccin Fluzone[MD] Haute dose à celle du vaccin Fluzone[MD] à dose normale pour prévenir les hospitalisations toutes causes confondues (résultats primaires), la mortalité et le déclin fonctionnel toutes causes confondues (résultats secondaires) chez les personnes âgées (65 ans et plus) et les résidents de maisons de soins infirmiers de longue durée[21]. Les hospitalisations toutes causes confondues étaient significativement plus faibles chez les résidents ayant reçu le vaccin à forte dose comparativement au vaccin à dose normale (rapport de cotes ajusté [RCa] : 0,930; IC à 95 % : 0,875 à 0,988), mais aucune différence significative n'a été observée pour la mortalité ou le déclin fonctionnel toutes causes confondues.

Une étude de cohorte rétrospective menée par Richardson *et al.* (2015) comparait le risque relatif (RR) ajusté au score de propension des hospitalisations pour la grippe ou la pneumonie (résultats primaires) et des hospitalisations ou de la mortalité toutes causes confondues (résultats secondaires) chez les patients résidant dans la collectivité âgés de 65 ans et plus ayant reçu le vaccin antigrippal Fluzone[MD] Haute dose (n=25 714) ou à dose normale (n=139 511) au cours de la saison grippale 2010-2011[19]. L'étude n'a révélé aucune différence statistiquement significative entre les groupes de vaccin à forte dose ou à dose normale pour aucun des résultats primaires ou secondaires (RR ajusté au score de propension : 0,98 à 1,05). Cependant, dans le cadre d'une analyse stratifiée selon l'âge, l'administration du vaccin à forte dose, comparativement à celle du vaccin à dose normale, était significativement associée, sur le plan statistique, à un risque plus faible d'hospitalisation pour la grippe ou la pneumonie chez les patients âgés de 85 ans et plus (RR ajusté : 0,52; IC à 95 % : 0,29 à 0,92), mais pas chez les patients âgés de 65 à 74 ans (RR ajusté : 1,16; IC à 95 % : 0,71 à 1,88) et âgés de 75 à 84 ans (RR ajusté : 1,44; IC à 95 % : 0,82 à 2,52).

Dans le cadre d'une autre étude de cohorte rétrospective utilisant des données administratives du régime d'assurance-maladie Medicare, Shay *et al.* (2017)[22] ont effectué une analyse de suivi de l'étude menée par Izurieta *et al.* (2015)[29], qui comparait les résultats des bénéficiaires du Medicare de 65 ans et plus ayant reçu le vaccin antigrippal Fluzone[MD] Haute dose ou à dose normale dans une pharmacie communautaire en ce qui a trait au décès à la suite de la grippe (résultats primaires), à l'hospitalisation ou à la consultation au service des urgences pour la grippe ainsi qu'à la consultation d'un médecin pour un SG (résultats secondaires) par saison grippale et dans l'ensemble. Le statut grippal était basé sur les codes de la CIM-9-MC (classification internationale des maladies, neuvième révision, modification clinique) sans confirmation de laboratoire. Le vaccin Fluzone[MD] Haute dose a présenté une efficacité significativement plus élevée que le vaccin à dose normale pour prévenir le décès à la suite de la grippe (ER ajustée du vaccin : 24,0 %; IC à 95 % : 0,6 à 41,8 %), l'hospitalisation ou la consultation au service des urgences pour la grippe (ER ajustée du vaccin : 18,6 %; IC à 95 % : 14,1 à 22,9 %) et le SG (ER ajustée du vaccin : 15,3 %; IC à 95 % : 9,7 à 20,6 %). Cependant,

les résultats semblaient varier selon la saison grippale, le vaccin à forte dose étant systématiquement plus efficace pour l'ensemble des résultats durant la saison grippale 2012-2013, dominée par le virus de la grippe A(H3N2) (ER ajustée du vaccin : 22,0 à 36,4 %), que durant la saison grippale 2013-2014, dominée par le virus de la grippe A(H1N1) (ER ajustée du vaccin : 2,5 à 12,7 %). L'analyse de l'interaction entre la saison grippale et le vaccin a révélé que les efficacités comparées variaient beaucoup d'une saison à l'autre pour le SG ($p = 0,006$) et la grippe diagnostiquée à l'hôpital ($p = 0,041$), mais ne fluctuaient pas de façon statistiquement significative pour le décès à la suite de la grippe ($p = 0,12$).

Données probantes précédentes

La précédente revue du CCNI de la littérature a permis de repérer deux ECR[30, 31] et une étude de cohorte rétrospective[29] ayant évalué l'efficacité relative ou réelle du vaccin Fluzone[MD] Haute dose comparativement à celle du VTI à dose normale chez les adultes âgés de 65 ans et plus[1]. Ainsi, un essai de phase IIIb mené par DiazGranados *et al.* (2013) a déterminé une efficacité relative du vaccin Fluzone[MD] Haute dose comparativement au vaccin Fluzone[MD] à dose normale pour la grippe symptomatique confirmée en laboratoire de 12,5 % (IC à 95 % : -140,9 à 65,7 %) au cours de la saison grippale 2009-2010, dominée par le virus pandémique de la grippe A(H1N1) qui ne concordait pas avec les souches utilisées dans le vaccin[30]. L'approbation du vaccin Fluzone[MD] Haute dose au Canada s'est appuyée sur les résultats d'un deuxième essai, de phase IIIb et IV, celui-là d'une plus grande envergure, réalisé par DiazGranados *et al.* (2014) sur deux saisons grippales (2011-2012 et 2012-2013). Cet essai a conclu que l'efficacité relative du vaccin à forte dose pour prévenir la grippe confirmée en laboratoire était de 24,2 % (IC à 95 % : 9,7 à 36,5 %) comparativement au vaccin Fluzone[MD] à dose normale[27, 31]. Dans une étude de cohorte rétrospective menée auprès de bénéficiaires du régime d'assurance-maladie Medicare aux États-Unis par Izurieta *et al.* (2015) au moyen de données administratives, il a été estimé que le vaccin Fluzone[MD] Haute dose présentait une efficacité supérieure de 21,9 % (IC à 95 % : 15,0 à 28,7 %) à celle de tout vaccin à dose normale pour prévenir le SG probable et une efficacité supérieure de 21,6 % (IC à 95 % : 16,1 à 26,7 %) à celle de tout vaccin à dose normale pour prévenir l'hospitalisation en raison d'un diagnostic de grippe[29]. Pour plus de renseignements sur ces études, voir la publication du CCNI l'Examen de la littérature sur le vaccin contre la grippe saisonnière à forte dose chez les adultes de 65 ans et plus[1].

Effet lié à l'âge

La précédente revue de la littérature a produit des données préliminaires indiquant que le vaccin à forte dose peut offrir une protection supérieure chez les adultes passablement âgés (de 75 ans et plus) comparativement aux personnes un peu moins âgées (de 65 à 74 ans)[1]. Par exemple, dans le cadre d'une analyse complémentaire réalisée à l'aide des données d'un essai d'efficacité à grande échelle de phase IIIb et IV mené par DiazGranados *et al.* (2014)[27], l'efficacité relative du vaccin pour prévenir l'infection grippale confirmée en laboratoire par n'importe quelle souche a été estimée supérieure chez les personnes âgées de 75 ans et plus (ER relative : 32,4 à 32,7 %) comparativement aux personnes âgées de 65 à 74 ans (ER relative : 18,0 à 19,7 %)[31]. Même si les différences entre les estimations stratifiées selon l'âge n'étaient pas statistiquement significatives, les auteurs ont observé que l'essai initial ne permettait pas non plus de fournir des données suffisantes pour l'analyse complémentaire. Dans l'étude de cohorte rétrospective menée par Izurieta *et al.* (2015), l'efficacité relative du vaccin à forte dose comparativement à celle du VTI à dose normale était de 35,6 % (IC à 95 % : 13,1 à 53,9 %) chez les adultes âgés de 85 ans et plus. Les estimations ponctuelles plus faibles de l'efficacité relative du vaccin ont été observées chez les adultes âgés de 65 à 74 ans (ER relative : 21,5 %; IC à 95 % : 12,1 à 30,3 %) et âgés de 75 à 84 ans (ER relative : 17,9 %; IC à 95 % : 4,8 à 29,6 %)[29]. Cependant, la différence entre les estimations de l'efficacité relative

du vaccin dans l'étude en général et chez les adultes âgés de 85 ans et plus n'était pas statistiquement significative. L'étude menée par Richardson *et al.* (2015), repérée dans la présente revue, a également révélé l'ER à forte dose pour prévenir l'hospitalisation en raison de la grippe ou de la pneumonie chez les personnes âgées de 85 ans et plus, mais pas chez les personnes âgées de 65 à 84 ans[19].

III.2.2 Vaccin antigrippal trivalent inactivé avec adjuvant MF59 (Fluad^{MD})

Données probantes mises à jour

La présente revue de la littérature a relevé quatre nouvelles études d'observation supplémentaires évaluant l'efficacité de Fluad^{MD} chez les adultes de 65 ans et plus[23-26] publiées depuis les revues initiales de la littérature[14, 15]. Deux d'entre elles évaluaient l'efficacité de Fluad^{MD} pour prévenir la grippe confirmée en laboratoire[24, 25] tandis que les deux autres portaient sur des résultats moins propres à la grippe (c.-à-d. hospitalisation pour la grippe ou la pneumonie)[23, 26].

Dans une étude cas-témoins appariée menée par Gasparini *et al.* (2013), des patients âgés de 65 ans et plus hospitalisés pour la grippe ou la pneumonie (cas) ont été appariés selon un ratio 1:1 avec des sujets non hospitalisés pour la grippe ou une pneumonie (témoins) relativement à un certain nombre de variables (p. ex., âge, situation socioéconomique, genre, type de vaccin antigrippal reçu)[26]. Un registre de vaccination a été utilisé pour déterminer si les cas et les témoins avaient reçu un vaccin antigrippal ainsi que le type de vaccin reçu. À l'exception des personnes ayant reçu des vaccins sans adjuvant, l'étude a révélé que comparativement aux personnes non vaccinées, les personnes ayant reçu le vaccin contenant un adjuvant (Fluad^{MD} ou Inflexal^{MD} V, un vaccin virosomal sous-unitaire inactivé qui n'est pas disponible au Canada) présentaient une réduction statistiquement significative du risque d'hospitalisation pour la grippe ou la pneumonie, selon les codes de la CIM-9; toutefois, dans le cadre d'une analyse limitée au vaccin Fluad^{MD}, l'estimation ponctuelle ajustée de l'ER est demeurée élevée, sans atteindre une signification statistique (ER ajustée du vaccin : 87,8%; IC à 95 % : 0,0 à 98,9 %).

Une étude cas-témoins multicentrique en milieu hospitalier à l'aide d'un plan d'étude de test négatif a été menée dans le cadre du Réseau canadien de surveillance des cas graves par McNeil *et al.* (2016)[25]. Les patients adultes hospitalisés ayant obtenu un résultat positif au test pour la grippe (cas) ou un résultat négatif au test pour la grippe (témoins de test négatif) ont été appariés par date d'admission, site de recrutement et âge du cas (65 ans et plus comparativement à moins de 65 ans). Pour les saisons grippales de 2011-2012 à 2013-2014, chez les patients de 65 ans et plus, l'ER ajustée du VTI contenant un adjuvant était de 61,3 % (IC à 95 % : 17,5 à 81,9 %), alors qu'elle était de 32,5 % (IC à 95 % : 18,9 à 43,7 %) pour le VTI sans adjuvant. Cette différence n'était pas statistiquement significative en raison des larges intervalles de confiance à 95 % qui se chevauchaient. L'étude menée par McNeil *et al.* a révélé une efficacité ajustée du vaccin de 61,3 % chez les personnes âgées de 65 ans et plus comparativement à une efficacité de 20,7 % chez les personnes âgées de moins de 65 ans. Ces estimations stratifiées selon l'âge présentaient de larges intervalles de confiance à 95 % qui se chevauchaient (valeurs non disponibles).

Dans le cadre d'une étude de cohorte rétrospective comparant les vaccins antigrippaux contenant un adjuvant, Puig-Barberà *et al.* (2013) ont découvert qu'il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre l'efficacité du VTI contenant l'adjuvant MF59 et un VTI virosomal (Inflexal^{MD} V) pour réduire les hospitalisations liées à la grippe selon les codes de la

CIM-9-MC des personnes résidant dans la collectivité âgées de 65 ans et plus (ER ajustée du vaccin : 15 %, IC à 95 % : -34 à 46 %)[24]. Ce résultat était toujours valable lorsque l'analyse était limitée aux hospitalisations liées à la grippe confirmée en laboratoire (ER ajustée du vaccin : 25 %, IC à 95 % : -24 à 54 %).

Spadea *et al.* (2014) ont évalué l'efficacité du VTI contenant un adjuvant (Fluad[MD]) au cours de la saison grippale 2011-2012 et celle du VTI sans adjuvant au cours de la saison grippale 2010-2011 comparativement à l'absence de vaccination pour réduire le risque d'hospitalisation pour la grippe ou la pneumonie, selon les codes de la CIM-9-MC, à l'aide d'un plan d'étude de cas-témoins appariés pour chaque saison grippale (et, par conséquent, chaque type de vaccin)[23]. Même si les auteurs ont estimé l'ER pour le VTI sans adjuvant par rapport à une absence de vaccination à chaque saison, l'étude n'a pas été conçue pour comparer les estimations d'ER pour vaccins avec adjuvant et sans adjuvant, puisque les estimations ont été effectuées durant des saisons grippales différentes. Les patients âgés de 65 ans et plus hospitalisés pour la grippe ou la pneumonie (cas) ont été appariés selon l'âge et le genre aux patients hospitalisés au cours de la même période pour une autre affection (témoins). Comparativement à l'absence d'immunisation, l'administration d'un vaccin contenant l'adjuvant MF59 était associée à une efficacité ajustée globale statistiquement significative de 49 % (IC à 95 % : 30 à 60 %) pour prévenir l'hospitalisation pour la grippe ou la pneumonie chez les adultes âgés de 65 ans et plus au cours d'une saison grippale où la souche ne concorde pas. Dans le cadre de l'analyse stratifiée selon l'âge, le vaccin Fluad[MD] était significativement efficace pour réduire l'hospitalisation pour la grippe ou la pneumonie chez les patients âgés de 75 ans et plus (ER ajustée : 53 %, IC à 95 % : 33 à 68 %), mais pas chez les patients âgés de 65 à 74 ans (ER ajustée : 34 %, IC à 95 % : -24 à 65 %). Ces estimations stratifiées selon l'âge comportent de larges intervalles de confiance à 95 % qui se chevauchent.

Données probantes précédentes

La revue initiale du CCNI sur la littérature publiée jusqu'en mars 2011[13] a permis de repérer quatre publications qui évaluaient l'efficacité de Fluad[MD] chez les personnes âgées pour prévenir des résultats non précis, comme le SG[32] et l'hospitalisation pour la pneumonie[33, 34], la grippe et la pneumonie[35], le syndrome coronarien aigu ou les accidents vasculaires cérébraux[34]. Ces publications ont toutes signalé des études d'observation, y compris une étude d'observation non contrôlée menée par Iob *et al.* (2005)[32], une étude de cohorte menée par Mannino *et al.* (2012)[35] et des études cas-témoins menées par Puig-Barberà *et al.* (2004; 2007)[33, 34]. Les résultats de ces études indiquent que le vaccin sous-unitaire Fluad[MD] contenant l'adjuvant MF59 peut être efficace pour réduire le risque de SG et d'hospitalisation pour la grippe et ses complications chez les personnes âgées comparativement aux personnes non vaccinées et aux personnes ayant reçu un vaccin sous-unitaire sans adjuvant[13]. Pour plus de renseignements sur ces études, voir la déclaration du CCNI : Recommandations relatives à l'utilisation du vaccin antigrippal trivalent contenant l'adjuvant MF59 (Fluad[MD]) : Déclaration complémentaire sur la vaccination antigrippale pour la saison 2011-2012[13].

Une revue de la littérature subséquente jusqu'en janvier 2013 a permis de relever une étude cas-témoins canadienne menée par Van Buynder *et al.* (2013)[36]. Cette étude d'observation évaluait l'efficacité de Fluad[MD] comparativement à celle du VTI sans adjuvant pour prévenir la grippe confirmée en laboratoire chez les personnes âgées (65 ans et plus) résidant dans des établissements de soins de longue durée ou dans la collectivité pendant la saison grippale 2011-2012. L'efficacité relative de Fluad[MD] était de 63 % (IC à 95 % : 4 à 86 %), pour prévenir la grippe confirmée en laboratoire, comparativement à celle du VTI sans adjuvant[36]. Van Buynder *et al.* ont indiqué plusieurs limites à leur étude, y compris la petite taille de l'échantillon et le manque de contrôle des facteurs externes qui peuvent déterminer le choix du

vaccin. Pour une évaluation détaillée de cette étude, voir la publication du CCNI : Déclaration sur la vaccination antigrippale pour la saison 2014-2015[15].

IV. ANALYSE

La présente mise à jour des précédentes revues de la littérature du CCNI sur l'efficacité potentielle et réelle des vaccins Fluzone[MD] Haute dose et Fluad[MD] contenant l'adjuvant MF59 a permis de repérer cinq études portant sur le vaccin Fluzone[MD] Haute dose[18-22] et quatre études portant sur le vaccin Fluad[MD][23-26], qui ont toutes évalué l'ER des deux vaccins.

Les résultats des études nouvellement repérées indiquent que le vaccin Fluzone[MD] Haute dose est significativement plus efficace que le vaccin à dose normale pour prévenir le SG[22], le décès lié à la grippe[22] non confirmée en laboratoire et l'hospitalisation toutes causes confondues[20-22]. À ce jour, les études n'ont pas repéré d'avantages associés à l'administration du vaccin haute dose par rapport au vaccin à dose normale pour l'hospitalisation due à la grippe ou à la pneumonie[19], la mortalité toutes causes confondues[19, 21] ou un déclin fonctionnel[21]. Cependant, certaines données probantes indiquent que le vaccin Fluzone[MD] Haute dose est susceptible de fournir un avantage clinique au cours de la saison actuelle comparativement au vaccin à dose normale, indépendamment de l'administration d'un vaccin à forte dose ou à dose normale lors de la saison précédente[18] et du fait que le vaccin à forte dose est plus efficace que le vaccin à dose normale pour prévenir les événements cardiorespiratoires graves possiblement liés à la grippe[20]. D'autres données probantes soutiennent maintenant les données préliminaires indiquant un effet lié à l'âge du vaccin à forte dose qui peut fournir une protection accrue chez les adultes très âgés[19].

Pour le vaccin Fluad[MD], les études d'observation nouvellement repérées fournissent certaines données probantes supplémentaires de l'avantage clinique pour prévenir l'hospitalisation due à la grippe ou à la pneumonie[23, 26] et l'infection grippale confirmée en laboratoire[25] comparativement à l'absence de vaccination chez les adultes âgés de 65 ans et plus. L'avantage potentiel accru de l'utilisation du vaccin contenant l'adjuvant MF59 par rapport aux vaccins sans adjuvant n'a pas pu être évalué dans le cadre de ces études en raison de l'absence d'une comparaison avec un vaccin sans adjuvant[26] ou de limites liées à la méthodologie[23] ou à la taille de l'échantillon[25].

Malgré la note « bien » pour la qualité des études incluses dans la présente mise à jour de la revue de la littérature selon les critères propres au plan d'étude de Harris *et al.* pour l'évaluation de la validité interne de chaque étude[17], les données probantes nouvellement repérées n'ont pas permis d'éliminer les préoccupations liées à la méthodologie précédemment observées pour l'ensemble des données portant sur l'efficacité potentielle et réelle de ces deux vaccins[1, 13, 15]. Les études d'observation comprenaient la majorité des données probantes repérées en matière d'efficacité du vaccin chez les personnes âgées et ces plans d'étude peuvent être particulièrement sensibles à la confusion résiduelle et à divers biais, dont celui de sélection, qui peuvent compliquer l'interprétation des estimations de l'efficacité[37]. Les études d'observation peuvent également être sensibles au biais du vacciné en santé si les différences de l'état fonctionnel ou des comportements liés à la santé ne sont pas adéquatement mesurées et contrôlées[38]. Certains facteurs propres aux études sur la vaccination antigrippale peuvent également avoir des répercussions sur les estimations de l'efficacité du vaccin, comme le caractère saisonnier de la grippe (différences temporelles et géographiques), la non-concordance du vaccin avec les souches grippales en circulation et la protection indirecte que

confère la vaccination[39]. D'autres limites propres à l'étude comme la taille de l'échantillon et la source des données (p. ex., données administratives) qui peuvent avoir des répercussions sur les estimations de l'ER sont également préoccupantes. Par conséquent, ces limites en matière de méthodologie doivent être prises en considération lors de l'interprétation de l'ensemble de données probantes actuel en matière d'efficacité potentielle et réelle des vaccins Fluzone[MD] Haute dose et Fluad[MD].

Une limite propre à l'étude particulièrement préoccupante se trouve dans l'étude d'observation menée par Spadea *et al.* (2014), qualifiée de « médiocre » selon les critères adoptés par Harris *et al.*, dans le cadre de laquelle les auteurs ont estimé l'ER de Fluad[MD] contenant l'adjuvant MF59 et du VTI sans adjuvant pour prévenir l'hospitalisation due à la grippe ou à la pneumonie en comparant les personnes ayant reçu chaque type de vaccin aux personnes non vaccinées[23]. Même si cette étude était conçue comme une étude comparative du VTI avec adjuvant et du VTI sans adjuvant, elle a une valeur limitée à ce titre, étant donné que chaque type de vaccin a été évalué au cours d'une saison grippale différente (2010-2011 pour le VTI sans adjuvant et 2011-2012 pour le VTI avec adjuvant). Cependant, étant donné que les estimations ajustées de l'efficacité du vaccin comparativement à l'absence de vaccination ont été effectuées séparément pour les vaccins avec et sans adjuvant (c.-à-d. deux analyses cas-témoins appariées ont été réalisées, une pour chaque saison grippale et donc pour chaque type de vaccin), malgré une note « médiocre », l'estimation de l'efficacité de Fluad[MD] comparativement à l'absence de vaccination pour prévenir l'hospitalisation due à la grippe ou à la pneumonie durant la saison 2011-2012 demeure pertinente pour l'ensemble des données probantes.

Les données probantes nouvellement repérées n'ont pas permis de combler les lacunes précédemment observées en matière de données. Aucune étude ne compare le vaccin à forte dose avec le vaccin contenant l'adjuvant MF59 ou l'un ou l'autre de ces vaccins trivalents avec le VQI. Par conséquent, des essais comparatifs directs du vaccin à forte dose, du vaccin contenant l'adjuvant MF59 et du VQI sont toujours nécessaires. Il nous faut donc des données probantes supplémentaires en matière d'efficacité potentielle et réelle des vaccins Fluzone[MD] Haute dose ou Fluad[MD] contenant l'adjuvant MF59 pour protéger les personnes immunodépressives, celles qui résident en établissement, sont frêles ou très âgées. Même si une étude nouvellement publiée[19] renforce les données préliminaires indiquant une protection accrue[28,30] offerte par le vaccin Fluzone[MD] Haute dose aux personnes âgées de 75 ou 85 ans et plus, d'autres études sont nécessaires pour valider l'effet lié à l'âge supposé.

De façon générale, compte tenu des possibles limites méthodologiques liées à l'ensemble des données probantes, la présente mise à jour de la revue de la littérature n'a pas repéré de preuves propres à justifier une modification des constatations des revues précédentes. Le CCNI conclut donc ce qui suit :

1) Il existe de bonnes données probantes voulant que Fluzone[MD] Haute dose offre une protection supérieure (p. ex., une baisse du SG[22], de décès associés à la grippe[22] et d'hospitalisation toutes causes confondues[20-22]) comparativement au VTI à dose normale chez les personnes âgées (données probantes de catégorie A);
2) Il existe des données probantes acceptables voulant que le vaccin Fluad[MD] contenant l'adjuvant MF59 peut être efficace pour réduire le risque d'hospitalisation en raison de la grippe et de complications connexes chez les personnes âgées comparativement aux personnes non vaccinées (données probantes de catégorie B);
3) Il n'existe pas de données probantes suffisantes voulant que le vaccin Fluad[MD] puisse être efficace pour réduire le risque d'hospitalisation en raison de la grippe et de

complications connexes chez les personnes âgées comparativement aux personnes qui ont reçu un vaccin sous-unitaire trivalent inactivé sans adjuvant (données probantes de catégorie I); et

4) Il n'a pas été possible de repérer des données probantes sur la façon dont le vaccin à haute dose se compare directement à Fluad[MD] contenant l'adjuvant MF59 (données probantes de catégorie I).

V. LISTE DES ABRÉVIATIONS

Abréviation	Terme
ASPC	Agence de la santé publique du Canada
CCNI	Comité consultatif national de l'immunisation
CDC	Centers for Disease Control and Prevention (États-Unis)
CIM	Classification internationale des maladies
DN	Dose normale
É.-U.	États-Unis
ECR	Essai contrôlé randomisé
ER	Efficacité réelle (du vaccin)
ÉT	Écart-type
FD	Forte dose
HA	Hémagglutinine
IC	Intervalle de confiance
NP	Nasopharyngiennes
PCR	Réaction en chaîne de la polymérase
RC	Rapport de cotes
RR	Risque relatif
SCG	Surveillance des cas graves
SG	Syndrome grippal
VHA	Veterans Health Administration (États-Unis)
VQI	Vaccin quadrivalent antigrippal inactivé
VTI	Vaccin trivalent antigrippal inactivé

VI. REMERCIEMENTS

Cette revue de la littérature a été préparée par le Dr L. Zhao (Centre de l'immunisation et des maladies respiratoires infectieuses [CIMRI], ASPC), le Dr R. Stirling (CIMRI), M. K. Moncion (CIMRI), Mme S. Chen (CIMRI), Mme K. Young (CIMRI), la Dre W. Vaudry (CCNI); et elle a été approuvée par le CCNI.

Membres du Groupe de travail sur la grippe : Dre W. Vaudry (présidente), Mme L. Cochrane, Dre N. Dayneka, Dre L. Grohskopf, Mme E. Henry, Dre D. Kumar, Dre J. Langley, Dr M. Lavoie, Dre J. McElhaney, Dre A. McGeer, Dre D. Moore, Dr D. Vinh, Dre B. Warshawsky, Dre J. Xiong.

Membres du CCNI : Dr I. Gemmill (président), Dre C. Quach-Thanh (vice-présidente), Dre N. Dayneka, Dre S. Deeks, Dre B. Henry, Mme S. Marchant-Short, Dre M. Salvadori, Dre N. Sicard, Dre W. Vaudry, Dr D. Vinh, Dr R. Warrington.

Ancien membre du CCNI : Dr D. Kumar.

Agents de liaison : Dre J. Blake (Société des obstétriciens et gynécologues du Canada), Dr J. Brophy (Association canadienne pour la recherche et l'évaluation en immunisation), Dre A. Cohn (Centers for Disease Control and Prevention [CDC], É-U), Mme T. Cole (Comité canadien sur l'immunisation [CCI]), Dre J. Emili (Collège des médecins de famille du Canada), Dr M. Lavoie (Conseil des médecins hygiénistes en chef), Dre C. Mah (Association canadienne de santé publique), Dre D. Moore (Société canadienne de pédiatrie), Dre A. Pham-Huy (Association pour la microbiologie médicale et l'infectiologie Canada).

Anciens agents de liaison : Dre A. Mawle (CDC), Dr S. Rechner (Collège des médecins de famille du Canada), Mme E. Sartison (CCI).

Représentants d'office : Dre (Capc) K. Barnes (Défense nationale et Forces armées canadiennes), Mme G. Charos (CIMRI), Dre G. Coleman (Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques, Santé Canada [SC]), Dr J. Gallivan (Direction des produits de santé commercialisés, SC), Mme J. Pennock (CIMRI), Dr T. Wong (Direction générale de la santé des Premières nations et des Inuits, SC).

Anciens représentants d'office : Dr (Capc) P. Eagan (Défense nationale et Forces armées canadiennes), Dre A. Klein (Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques, SC), Dre B. Law, (CIRID, ASPC), Dr B. Raymond (APSC/CIC), Dre E. Taylor (Direction des produits de santé commercialisés, SC).

Le CCNI tient à souligner la contribution de Mme C. Barrowclough (Bibliothèque de la santé, SC), de Mme A. House (CIMRI) et de Mme C. Moffatt (CIMRI).

VII. RÉFÉRENCES

1. CCNI. Examen de la littérature sur le vaccin contre la grippe saisonnière à forte dose chez les adultes de 65 ans et plus [Internet]. 2016. Accès : http://www.phac-aspc.gc.ca/naci-ccni/influenza-vaccine-65-plus-vaccin-contre-la-grippe-65-plus-fra.php

2. Mitchell R, Taylor G, McGeer A, *et al.* Understanding the burden of influenza infection among adults in Canadian hospitals: a comparison of the 2009-2010 pandemic season with the prepandemic and postpandemic seasons. Am J Infect Control. 2013; 41(11):1032-1037.

3. Schanzer DL, Langley JM, Tam TW. Role of influenza and other respiratory viruses in admissions of adults to Canadian hospitals. Influenza Other Respir Viruses. 2008; 2(1):1-8.

4. Schanzer D, Tam T, Langley J, Winchester B. Influenza-attributable deaths, Canada 1990-1999. Epidemiol Infect. 2007; 135(07):1109-1116.

5. CCNI. Chapitre sur la grippe du *Guide canadien d'immunisation* et *Déclaration sur la vaccination antigrippale pour la saison 2017-2018* [Internet]. 2017. Accès : https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/publications/vie-saine/guide-canadien-immunisation-declaration-vaccination-antigrippale-2017-2018.html

6. Goodwin K, Viboud C, Simonsen L. Antibody response to influenza vaccination in the elderly: a quantitative review. Vaccine. 2006; 24(8):1159-1169.

7. Beyer WE, McElhaney J, Smith DJ, Monto AS, Nguyen-Van-Tam JS, Osterhaus AD. Cochrane re-arranged: support for policies to vaccinate elderly people against influenza. Vaccine. 2013; 31(50):6030-6033.

8. Osterholm MT, Kelley NS, Sommer A, Belongia EA. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis. 2012; 12(1):36-44.

9. Sanofi Pasteur. Product monograph: FLUZONE® High-Dose: Influenza Virus Vaccine Trivalent Types A and B (Split Virion) [Internet]. 2017. Accès : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00038067.pdf

10. CCNI. Recommandations pour l'immunisation fondées sur des données probantes – Méthodes du Comité consultatif national de l'immunisation. Une déclaration d'un comité consultatif (DCC). Relevé des maladies transmissibles au Canada, vol. 35 (DCC-1), p. 1-10, 2009.

11. CCNI. Chapitre sur la grippe du *Guide canadien d'immunisation* et *Déclaration sur la vaccination antigrippale pour la saison 2016-2017* [Internet]. 2016. Accès : http://www.phac-aspc.gc.ca/naci-ccni/flu-2016-grippe-fra.php

12. Novartis. Product monograph: FLUAD Pediatric™ and FLUAD® (Influenza Vaccine, Surface Antigen, Inactivated, Adjuvanted with MF59C.1) [Internet]. 2017. Accès : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00039453.pdf

13. CCNI. Recommandations relatives au vaccin antigrippal trivalent contenant l'adjuvant MF59 (Fluad^{MD}) : Déclaration supplémentaire sur le vaccin contre la grippe saisonnière de 2011-2012. Relevé des maladies transmissibles au Canada, vol. 37 (DCC-6), p. 1-68, 2011.

14. CCNI. Déclaration sur la vaccination antigrippale pour la saison 2011-2012. Relevé des maladies transmissibles au Canada, vol. 37 (DCC-5), p. 1-55, 2011.

15. CCNI. Déclaration sur la vaccination antigrippale pour la saison 2014-2015 [Internet]. 2014. Accès : http://www.phac-aspc.gc.ca/naci-ccni/flu-grippe-fra.php

16. CCNI. Chapitre sur la grippe du *Guide canadien d'immunisation* et Déclaration sur la vaccination antigrippale pour la saison 2015-2016 [Internet]. 2015. Accès : http://www.phac-aspc.gc.ca/naci-ccni/flu-2015-grippe-fra.php

17. Harris RP, Helfand M, Woolf SH, *et al.* Current methods of the US Preventive Services Task Force: a review of the process. Am J Prev Med. 2001; 20(3):21-35.

18. DiazGranados, C.A., Dunning, A.J., Robertson, C.A., Talbot, H.K., Landolfi, V., Greenberg, D.P. Effect of previous-year vaccination on the efficacy, immunogenicity, and safety of high-dose inactivated influenza vaccine in older adults. Clin Infect Dis. 2016; 62(9):1092-1099.

19. Richardson DM, Medvedeva EL, Roberts CB, Linkin DR, Centers for Disease Control and Prevention Epicenter Program. Comparative effectiveness of high-dose versus standard-dose influenza vaccination in community-dwelling veterans. Clin Infect Dis. 2015; 61(2):171-176.

20. DiazGranados CA, Robertson CA, Talbot HK, Landolfi V, Dunning AJ, Greenberg DP. Prevention of serious events in adults 65 years of age or older: a comparison between high-dose and standard-dose inactivated influenza vaccines. Vaccine. 2015; 33(38):4988-4993.

21. Gravenstein S, Taljaard M, Gozalo P, *et al.* Relative effect of high-dose influenza vaccination on hospitalizations of older adults in United States nursing homes: results from a cluster-randomized controlled trial. Open Forum Infect Dis. 2015; 2(Suppl 1):LB-8.

22. Shay DK, Chillarige Y, Kelman J, *et al.* Comparative effectiveness of high-dose versus standard-dose influenza vaccines among US Medicare beneficiaries in preventing postinfluenza deaths during 2012-2013 and 2013-2014. J Infect Dis. 2017; 215(4):510-517.

23. Spadea A, Unim B, Colamesta V, *et al.* Is the adjuvanted influenza vaccine more effective than the trivalent inactivated vaccine in the elderly population? Results of a case-control study. Vaccine. 2014; 32(41):5290-5294.

24. Puig-Barberà J, Natividad-Sancho A, Calabuig-Pérez J, *et al.* MF59-adjuvanted and virosomal influenza vaccines for preventing influenza hospitalization in older people: comparative effectiveness using the Valencia health care information system. Vaccine. 2013; 31(37):3995-4002.

25. McNeil SA, Hatchette T, Andrew MK, *et al.* Influenza vaccine effectiveness in the prevention of influenza-related hospitalization in Canadian adults over the 2011/12 through 2013/14 season: a pooled analysis from the Serious Outcomes Surveillance (SOS) Network of the Canadian Influenza Research Network (CIRN). Open Forum Infect Dis. 2016; 3(Suppl 1):910.

26. Gasparini R, Amicizia D, Lai PL, Rossi S, Panatto D. Effectiveness of adjuvanted seasonal influenza vaccines (Inflexal V® and Fluad®) in preventing hospitalization for influenza and pneumonia in the elderly: a matched case-control study. Hum Vaccin Immunother. 2013; 9(1):144-152.

27. DiazGranados CA, Dunning AJ, Kimmel M, *et al.* Efficacy of high-dose versus standard-dose influenza vaccine in older adults. N Engl J Med. 2014; 371(7):635-645.

28. Gravenstein S, Davidson HE, Taljaard M, Ogarek J, Gozalo P, Han L, *et al.* Comparative effectiveness of high-dose versus standard-dose influenza vaccination on numbers of US nursing home residents admitted to hospital: a cluster-randomised trial. Lancet Respir Med. 2017;5(9):738-46.

29. Izurieta HS, Thadani N, Shay DK, *et al.* Comparative effectiveness of high-dose versus standard-dose influenza vaccines in US residents aged 65 years and older from 2012 to 2013 using Medicare data: A retrospective cohort analysis. Lancet Infect Dis. 2015; 15(3):293-300.

30. DiazGranados CA, Dunning AJ, Jordanov E, Landolfi V, Denis M, Talbot HK. High-dose trivalent influenza vaccine compared to standard dose vaccine in elderly adults: safety, immunogenicity and relative efficacy during the 2009-2010 season. Vaccine. 2013; 31(6):861-866.

31. DiazGranados CA, Dunning AJ, Robertson CA, Talbot HK, Landolfi V, Greenberg DP. Efficacy and immunogenicity of high-dose influenza vaccine in older adults by age, comorbidities, and frailty. Vaccine. 2015; 33(36):4565-4571.

32. Iob A, Brianti G, Zamparo E, Gallo T. Evidence of increased clinical protection of an MF59-adjuvant influenza vaccine compared to a non-adjuvant vaccine among elderly residents of long-term care facilities in Italy. Epidemiol Infect. 2005; 133(4):687-693.

33. Puig-Barberà J, Diez-Domingo J, Hoyos SP, Varea ÁB, Vidal DG. Effectiveness of the MF59-adjuvanted influenza vaccine in preventing emergency admissions for pneumonia in the elderly over 64 years of age. Vaccine. 2004; 23(3):283-289.

34. Puig-Barberà J, Díez-Domingo J, Varea ÁB, *et al.* Effectiveness of MF59™-adjuvanted subunit influenza vaccine in preventing hospitalisations for cardiovascular disease, cerebrovascular disease and pneumonia in the elderly. Vaccine. 2007; 25(42):7313-7321.

35. Mannino S, Villa M, Apolone G, *et al.* Effectiveness of adjuvanted influenza vaccination in elderly subjects in northern Italy. Am J Epidemiol. 2012; 176(6):527-533.

36. Van Buynder PG, Konrad S, Van Buynder JL, *et al.* The comparative effectiveness of adjuvanted and unadjuvanted trivalent inactivated influenza vaccine (TIV) in the elderly. Vaccine. 2013; 31(51):6122-6128.

37. Petrie JG, Ohmit SE, Johnson E, Cross RT, Monto AS. Efficacy studies of influenza vaccines: effect of end points used and characteristics of vaccine failures. J Infect Dis. 2011; 203(9):1309-1315.

38. Trucchi C, Paganino C, Orsi A, De Florentiis D, Ansaldi F. Influenza vaccination in the elderly: why are the overall benefits still hotly debated? J Prev Med Hyg. 2015; 56(1):E37-43.

39. Nichol KL. Challenges in evaluating influenza vaccine effectiveness and the mortality benefits controversy. Vaccine. 2009; 27(45):6305-6311.

40. Gravenstein S, Dahal R, Gozalo PL, *et al.* A cluster randomized controlled trial comparing relative effectiveness of two licensed influenza vaccines in US nursing homes: design and rationale. Clin Trials. 2016; 13(3):264-274.

Annexe A : Stratégie de recherche et résultats

Recherche 1 : Vaccin antigrippal trivalent inactivé à forte dose (Fluzone[MD] Haute dose)

Limites :

- Efficacité potentielle ou réelle du vaccin
- Personnes âgées seulement
- Ensemble des pays
- En anglais ou en français
- De juin 2014 à aujourd'hui

N° de l'ensemble	Recherches	Résultats
MEDLINE (du 1er juin 2014 au 22 mars 2017)		
1	Influenza Vaccines/	19 640
2	Influenza, Human/dt, pc, th [Drug Therapy, Prevention & Control, Therapy]	19 577
3	exp Influenzavirus A/de [Drug Effects]	3 155
4	exp Influenzavirus A/de [Drug Effects]	378
5	1 ou 2 ou 3 ou 4	30 968
6	Vaccines/ ou Vaccines, Inactivated/ ou Vaccination/	88 143
7	Influenza, Human/ ou exp influenzavirus a/ ou exp influenzavirus b/	62 126
8	(6 et 7) ou 5	31 548
9	(((influenza* ou flu* ou H?N?) adj5 (vaccin* ou inocula*)) ou fluzone).tw,kf.	26 709
10	8 ou 9	42 406
11	high dose.tw,kf.	92 569
12	dose-response relationship, immunologic/	11 976
13	Dose-Response Relationship, Drug/	373 572
14	11 ou 12 ou 13	463 854
15	10 et 14	904
16	limiter 15 à (« all aged (65 and over) » ou « aged (80 and over) »)	110
17	exp Nursing Homes/ ou Homes for the Aged/ ou exp Aged/	2 729 653
18	(senior* ou older adult* ou geriatric ou retired ou retiree* ou elder* ou pensioner* ou nursing home*).tw,kf.	339 163
19	15 et (17 ou 18)	143
20	16 ou 19	143
21	limiter 20 à (anglais ou français)	133
22	21 et (201406* ou 201407* ou 201408* ou 201409* ou 20141* ou 2015* ou 2016* ou 2017*).dc.	40
23	retirer les doublons de 22	35
EMBASE (du 1er juin 2014 au 22 mars 2017)		
1	influenza vaccine/ ou influenza vaccination/	36 365
2	exp influenza/dt, pc, th [Drug Therapy, Prevention, Therapy]	29 210
3	exp Influenza virus/pc [Prevention]	1
4	1 ou 2 ou 3	47 896
5	vaccine/ ou virus vaccine/ ou inactivated virus vaccine/ ou vaccination/	218 645
6	exp influenza/ ou exp Influenza virus/	94 913

7	(5 et 6) ou 4	52 861
8	(((influenza* ou flu* ou H?N?) adj5 (vaccin* ou inocula*)) ou fluzone).tw,kw.	32 239
9	7 ou 8	60 587
10	high dose.tw,kw.	128 041
11	drug megadose/ ou drug dose increase/ ou « effective dose (pharmacology) »/ ou maximum permissible dose/ ou maximum tolerated dose/ ou recommended drug dose/ ou dose response/	562 021
12	10 ou 11	611 263
13	9 et 12	2 316
14	limiter 13 à <65+ years>	283
15	nursing home/ ou exp elderly care/ ou exp aged/	2 651 419
16	(senior* ou older adult* ou geriatric ou retired ou retiree* ou elder* ou pensioner* ou nursing home*).tw,kw.	450 836
17	13 et (15 ou 16)	362
18	14 ou 17	362
19	limiter 18 à (anglais ou français)	352
20	19 et (201406* ou 201407* ou 201408* ou 201409* ou 20141* ou 2015* ou 2016* ou 2017*).dc.	90
21	retirer les doublons de 20	72
Global Health (du 1er juin 2014 au 22 mars 2017)		
1	influenza/	13 415
2	Immunization/ ou vaccination/ ou vaccines/ ou inactivated vaccines/	77 941
3	exp influenza viruses/ ou exp Influenzavirus A/ ou exp Influenzavirus B/	27 460
4	(((influenza* ou flu* ou H?N?) adj5 (vaccin* ou inocula*)) ou fluzone).tw,hw.	11 141
5	(2 et 3) ou 4	12 824
6	high dose.tw,kw.	10 623
7	Dosage/	8 654
8	6 ou 7	18 361
9	nursing homes/ ou elderly/ ou old age/ ou retired people/	41 432
10	(senior* ou older adult* ou geriatric ou retired ou retiree* ou elder* ou pensioner* ou nursing home*).tw,kw.	57 681
11	9 ou 10	59 138
12	5 et 8 et 11	43
13	limiter 12 à (anglais ou français)	42
14	limiter 13 à yr="2014 -Current"	19
15	retirer les doublons de 14	19
ProQuest Public Health Database (du 1er juin 2014 au 22 mars 2017)		
-	AB,TI,SU(((influenza* ou flu* ou H?N?) NEAR/5 (vaccin* ou inocula*)) ou fluzone) ET AB,TI,SU(« high dose ») ET AB,TI,SU(senior* ou « older adult* » ou geriatric ou retired ou retiree* ou elder* ou pensioner* ou « nursing home* » ou « long term care ») Filtres appliqués : Date de publication : 2014 à 2017 Type de source : PAS de journaux	26

Scopus (du 1er juin 2014 au 22 mars 2017)		
-	TITLE-ABS-KEY (((influenza* OU flu* OU h?n?) W/5 (vaccin* OU inocula*)) OU fluzone) ET TITLE-ABS-KEY (« high dose ») ET TITLE-ABS-KEY (senior* OU « older adult* » OU geriatric OU retired OU retiree* OU elder* OU pensioner* OU « nursing home* » OU « long term care ») ET (LIMITER À (ANNÉE DE PUBLICATION, 2017) OU LIMITER À (ANNÉE DE PUBLICATION, 2016) OU LIMITER À (ANNÉE DE PUBLICATION, 2015) OU LIMITER À (ANNÉE DE PUBLICATION, 2014)) ET (LIMITER À (LANGUE, « anglais »)	28

Recherche 2 : Vaccin antigrippal trivalent inactivé avec l'adjuvant MF59 (Fluad^{MD})

Limites :

- Efficacité potentielle ou réelle du vaccin
- Vaccin contre la grippe pandémique A(H1N1)pdm09 sans l'adjuvant MF59
- Personnes âgées seulement
- Ensemble des pays
- En anglais ou en français
- De 2012 à aujourd'hui

N° de l'ensemble	Recherches	Résultats
MEDLINE (du 1er janvier 2012 au 22 mars 2017)		
1	Influenza Vaccines/	19 640
2	Influenza, Human/dt, pc, th [Drug Therapy, Prevention & Control, Therapy]	19 577
3	exp Influenzavirus A/de [Drug Effects]	3 155
4	exp Influenzavirus A/de [Drug Effects]	378
5	1 ou 2 ou 3 ou 4	30 968
6	Vaccines/ ou Vaccines, Inactivated/ ou Vaccination/ ou Adjuvants, Immunologic/	119 410
7	Influenza, Human/ ou exp influenzavirus a/ ou exp influenzavirus b/	62 126
8	(6 et 7) ou 5	31 650
9	(((influenza* ou flu* ou H?N?) adj5 (vaccin* ou inocula*)) ou fluad).tw,kf.	26 710
10	8 ou 9	42 488
11	MF59*.tw,kf.	470
12	10 et 11	295
13	limiter 12 à (« all aged (65 and over) » ou « aged (80 and over) »)	94
14	exp Nursing Homes/ ou Homes for the Aged/ ou exp Aged/	2 729 653
15	(senior* ou older adult* ou geriatric ou retired ou retiree* ou elder* ou pensioner* ou nursing home*).tw,kf.	339 163
16	12 et (14 ou 15)	126
17	13 ou 16	126
18	limiter 17 à (anglais ou français)	123
19	18 et (2012* ou 2013* ou 2014* ou 2015* ou 2016* ou 2017*).dc.	54
20	retirer les doublons de 19	51
EMBASE (du 1er janvier 2012 au 22 mars 2017)		
1	influenza vaccine/ ou influenza vaccination/	36 365
2	exp influenza/dt, pc, th [Drug Therapy, Prevention, Therapy]	29 210

3	exp Influenza virus/pc [Prevention]	1
4	1 ou 2 ou 3	47 896
5	vaccine/ ou virus vaccine/ ou inactivated virus vaccine/ ou vaccination/ ou immunological adjuvant/	228 444
6	exp influenza/ ou exp Influenza virus/	94 913
7	(5 et 6) ou 4	52 893
8	(((influenza* ou flu* ou H?N?) adj5 (vaccin* ou inocula*)) ou fluad).tw,kw.	32 175
9	7 ou 8	60 617
10	MF59*.tw,kw.	587
11	9 et 10	366
12	limiter 11 à <65+ years>	112
13	nursing home/ ou exp elderly care/ ou exp aged/	2 651 419
14	(senior* ou older adult* ou geriatric ou retired ou retiree* ou elder* ou pensioner* ou nursing home*).tw,kw.	450 836
15	11 et (13 ou 14)	137
16	12 ou 15	137
17	limiter 16 à (anglais ou français)	132
18	17 et (2012* ou 2013* ou 2014* ou 2015* ou 2016* ou 2017*).dc.	63
19	retirer les doublons de 18	54
Global Health (du 1er juin 2012 au 22 mars 2017)		
1	Immunization/ ou vaccination/ ou vaccines/ ou inactivated vaccines/ ou adjuvants/	79 402
2	exp influenza viruses/ ou exp Influenzavirus A/ ou exp Influenzavirus B/	27 460
3	(((influenza* ou flu* ou H?N?) adj5 (vaccin* ou inocula*)) ou fluad).tw,hw.	11 140
4	(1 et 2) ou 3	12 830
5	MF59*.tw,kw.	237
6	nursing homes/ ou elderly/ ou old age/ ou retired people/	41 432
7	(senior* ou older adult* ou geriatric ou retired ou retiree* ou elder* ou pensioner* ou nursing home*).tw,kw.	57 681
8	6 ou 7	59 138
9	4 et 5 et 8	56
10	limiter 9 à (anglais ou français)	55
11	limiter 10 à yr= « 2012-Current »	23
12	retirer les doublons de 11	23
ProQuest Public Health Database (du 1er janvier 2012 au 22 mars 2017)		
-	AB,TI,SU(((influenza* ou flu* ou H?N?) NEAR/5 (vaccin* ou inocula*)) ou fluad) ET AB,TI,SU(MF59*) ET AB,TI,SU(senior* ou « older adult* » ou geriatric ou retired ou retiree* ou elder* ou pensioner* ou « nursing home* » ou « long term care ») Filtres appliqués : Date de publication : 2012 à 2017	21

Scopus (du 1er janvier 2012 au 22 mars 2017)		
-	TITLE-ABS-KEY(((influenza* OU flu* OU h?n?) W/5 (vaccin* OU inocula*)) OU fluad) ET TITLE-ABS-KEY (mf59*) ET TITLE-ABS-KEY (senior* OU « older adult* » OU geriatric OU retired OU retiree* OU elder* OU pensioner* OU « nursing home* » OU « long term care ») ET (LIMITER À (ANNÉE DE PUBLICATION, 2017) LIMITER À (ANNÉE DE PUBLICATION, 2016) OU LIMITER À (ANNÉE DE PUBLICATION, 2015) OU LIMITER À (ANNÉE DE PUBLICATION, 2014) OU LIMITER À (ANNÉE DE PUBLICATION, 2013) OU LIMITER À (ANNÉE DE PUBLICATION, 2012)) ET (LIMITER À (LANGUE, « anglais »)	43

Annexe B : Niveau de données probantes selon la méthodologie de la recherche et cote de qualité (validité interne) de ces données

Tableau B1 : Niveaux de données probantes selon la méthodologie de la recherche

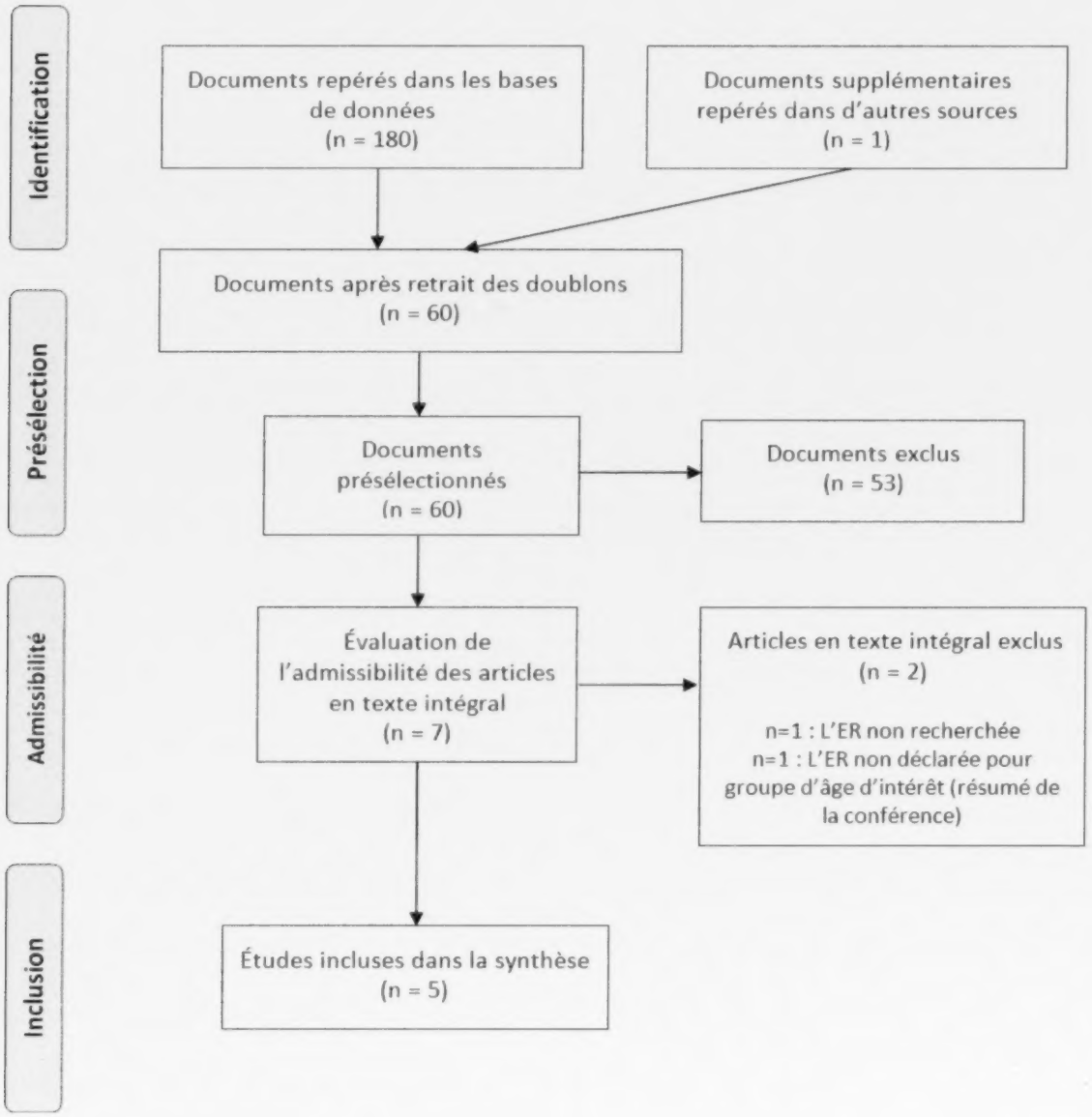
I	Données probantes provenant d'un ou de plusieurs essais contrôlés randomisés.
II-1	Données probantes provenant d'un ou de plusieurs essais contrôlés sans randomisation.
II-2	Données probantes obtenues dans le cadre d'études analytiques de cohortes ou cas-témoins, réalisées de préférence dans plus d'un centre ou par plus d'un groupe de recherche utilisant des indicateurs cliniques de résultats de l'efficacité du vaccin.
II-3	Données probantes obtenues à partir de plusieurs séries chronologiques avec ou sans intervention. Les résultats spectaculaires obtenus dans un contexte non contrôlé (comme les résultats de l'introduction de la pénicilline dans les années 1940) pourraient aussi être considérés comme faisant partie de ce type de données probantes.
III	Opinions d'autorités respectées fondées sur des expériences cliniques, études descriptives et rapports de cas ou rapports de comités d'experts.

Tableau B2 : Définition de la qualité globale de l'étude

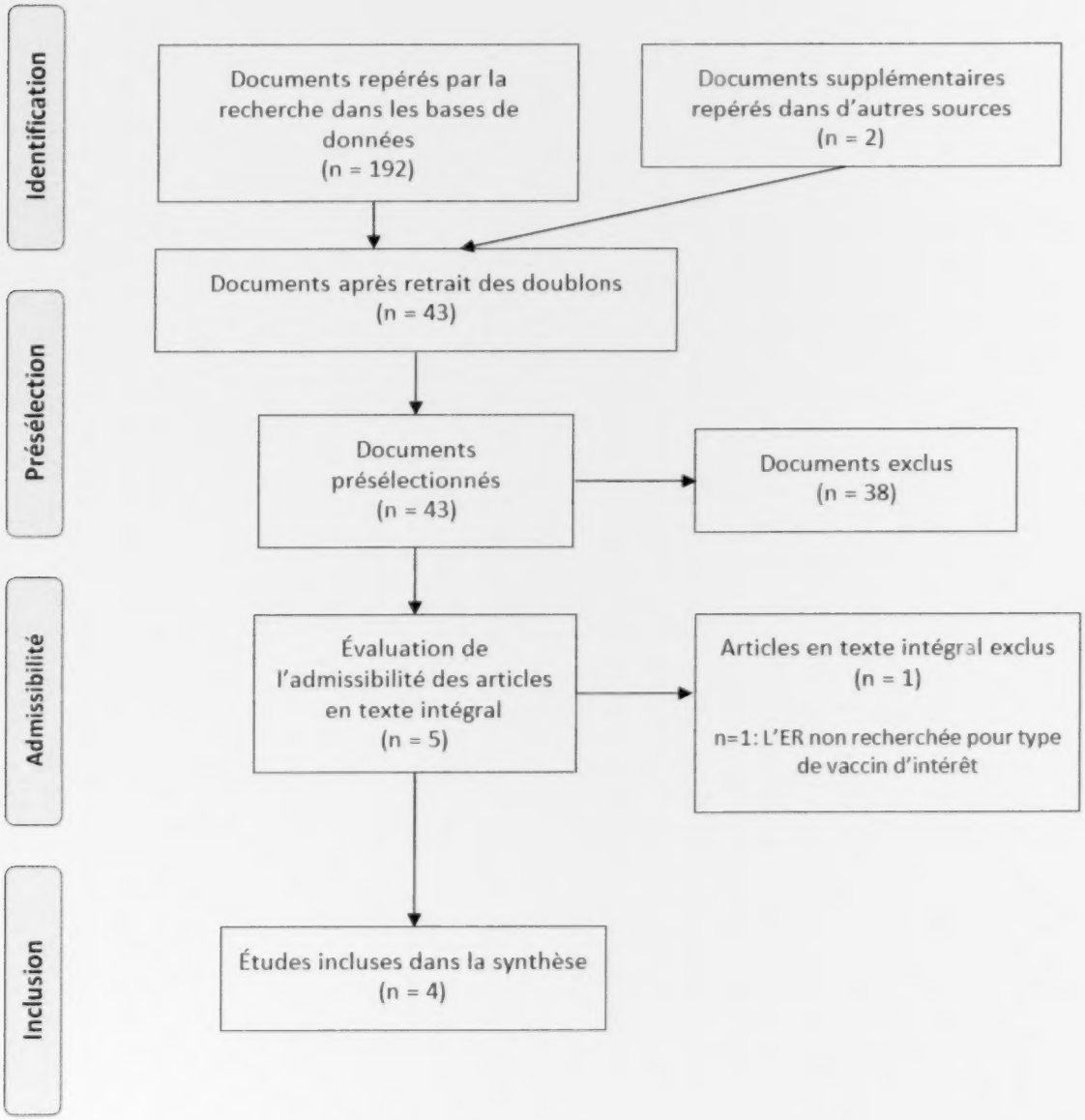
Bonne	Étude (notamment les méta-analyses ou les examens systématiques) répondant bien à tous les critères propres à la méthodologie*.
Passable	Étude (notamment les méta-analyses ou les examens systématiques) ne répondant pas (ou du moins pas clairement) à au moins un critère propre à la méthodologie, mais n'ayant pas de « lacune majeure » connue.
Médiocre	Étude (notamment les méta-analyses ou les examens systématiques) ayant au moins une « lacune majeure » propre à la méthodologie ou une accumulation de lacunes moins importantes ne permettant pas de formuler des recommandations à partir des résultats de l'étude.

* Les critères généraux propres à la méthodologie sont décrits dans Harris *et al.* (2001)[17].

Annexe C : Organigramme du processus de sélection des études dans le cadre de la revue de la littérature sur l'efficacité potentielle et réelle du vaccin antigrippal trivalent inactivé à forte dose (Fluzone[MD] Haute dose) chez les adultes âgés de 65 ans et plus



Annexe D : Organigramme du processus de sélection des études dans le cadre de la revue de la littérature sur l'efficacité potentielle et réelle du vaccin antigrippal trivalent inactivé contenant l'adjuvant MF59 (Fluad[MD]) chez les adultes âgés de 65 ans et plus



Annexe E : Résumé des données sur l'efficacité potentielle et réelle du vaccin antigrippal trivalent inactivé à forte dose (FD) (Fluzone[MD] Haute dose) chez les adultes âgés de 65 ans et plus

Étude	Plan d'étude	Vaccin antigrippal	Participants	Résumé des principaux résultats	Niveau et qualité des données probantes
DiazGranados *et al.* (2015)[20]	**Plan** Analyse supplémentaire basée sur des données provenant d'un ECR à double insu sur la prévention des graves événements cardiorespiratoires liés à la grippe après la vaccination antigrippale **Saisons grippales** 2011-2012 2012-2013 **Lieu** États-Unis/Canada (126 centres)	FD : • Fluzone® Haute dose (60 µg HA/souche) DN : • Fluzone® (15 µg HA/souche)	**Définition de la population** Adultes âgés de 65 ans et plus **Suivi** De 6 à 8 mois après la vaccination durant chaque saison **Taille de l'échantillon** Total : 31 989 participants répartis de façon aléatoire en deux groupes, dans une proportion de 1 pour 1 : • FD : 15 991 • DN : 15 998 **Âge** Moyenne : • FD : 73,3 ans • DN : 73,3 ans **Sexe** 56 à 57 % de femmes **Caractéristiques initiales** Bonne concordance entre les caractéristiques cliniques et démographiques initiales des deux groupes.	**Résultats** • Hospitalisation, toutes causes confondues. • Événements cardiorespiratoires graves pouvant être liés à la grippe, définis comme des événements entraînant la mort ou nécessitant (ou prolongeant) une hospitalisation; considérés comme pouvant mettre en danger le pronostic vital ou comme étant médicalement importants; ou causant une incapacité. **Résultats** — **ER relative[¨] (IC à 95 %) (%)** Hospitalisation, toutes causes confondues — 6,9 (0,5 à 12,8) Événements cardiorespiratoires graves (globaux) — 17,7 (6,6 à 27,4) Événements liés à la pneumonie — 39,8 (19,3 à 55,1) Asthme/MPOC/événements bronchiques — 1,3 (-36,0 à 28,4) Événements grippaux[¤] — 33,3 (-36,0 à 28,4) Événements coronariens — 2,4 (-25,3 à 24,0) Insuffisance cardiaque congestive — 24,0 (-7,2 à 46,1) Événements vasculaires cérébraux — 6,5 (-28,9 à 32,1) Autres événements respiratoires — 34,0 (-3,8 à 58,1) ¨ Comparaison entre les vaccins à FD et à DN durant les deux saisons grippales (2011-2012 et 2012-2013) ¤ Grippe grave confirmée en laboratoire, diagnostiquée hors des procédures de l'étude par le fournisseur de soins de santé du participant **Sommaire narratif** • Le vaccin à FD a été significativement plus efficace que le vaccin à DN dans la prévention de l'hospitalisation, toutes causes confondues; l'estimation ponctuelle de l'efficacité relative du vaccin est toutefois faible, la limite inférieure de l'IC à 95 % se situant près de la valeur nulle (c.-à-d. limite du seuil de signification statistique). • Le vaccin à FD a également été significativement plus efficace que le vaccin à DN dans la prévention des événements cardiorespiratoires graves pouvant être liés à la grippe dans son ensemble ou à la pneumonie, mais non à d'autres événements cardiorespiratoires précis. **Remarque** • Analyse complémentaire à celle de DiazGranados *et al.* (2014)[27]	I Bonne

<table>
<tr><th>Étude</th><th>Plan d'étude</th><th>Vaccin antigrippal</th><th>Participants</th><th>Résumé des principaux résultats</th><th>Niveau et qualité des données probantes</th></tr>
<tr>
<td>DiazGranados et al. (2016)[18]</td>
<td>Plan
Analyse supplémentaire basée sur des données provenant d'un ECR à double insu visant à évaluer les effets de la vaccination antigrippale l'année précédente sur l'ER durant la saison en cours

Saisons grippales
2011-2012 (Année 1)
2012-2013 (Année 2)

Lieu
États-Unis/Canada (126 centres)</td>
<td>FD :
• Fluzone® Haute dose (60 µg HA/souche)

DN :
• Fluzone® (15 µg HA/souche)</td>
<td>Définition de la population
Adultes âgés de 65 ans et plus

Taille de l'échantillon
Total : 7 643 des 14 500 participants vaccinés durant l'année 1 réinscrits à l'année 2 et répartis entre l'un des profils de vaccination suivants :
• Année 1 à FD/Année 2 à FD : 1 943
• Année 1 à DN/Année 2 à FD : 1 880
• Année 1 à FD/Année 2 à DN : 1 890
• Année 1 à DN/Année 2 à DN : 1 930

Âge
Moyenne (ÉT) :
• Année 1 à FD/Année 2 à FD : 74,3 (5,6) ans
• Année 1 à DN/Année 2 à FD : 74,1 (5,5) ans
• Année 1 à FD/Année 2 à DN : 74,2 (5,7) ans
• Année 1 à DN/Année 2 à DN : 74,3</td>
<td>Résultat principal
• Grippe confirmée en laboratoire associée à un SG conforme au protocole, causé par n'importe quelle souche (sans égard à l'appariement des souches) durant l'année 2.

<table>
<tr><th>Profil de vaccination</th><th>ER relative (IC à 95 %) (%)</th></tr>
<tr><td>Année 1 à FD ou à DN/Année 2 à FD (données regroupées)</td><td>28,3 (1,0 à 47,8)</td></tr>
<tr><td>Année 1 à FD/Année 2 à FD</td><td>25,1 (-8,9 à 48,8)</td></tr>
<tr><td>Année 1 à DN/Année 2 à FD</td><td>31,6 (-0,8 à 53,9)</td></tr>
<tr><td>Année 1 à FD/Année 2 à DN</td><td>11,2 (-27,4 à 38,2)</td></tr>
<tr><td>Année 1 à DN/Année 2 à DN</td><td>Référence</td></tr>
</table>

Résultats secondaires
• Grippe confirmée par culture associée à un SG conforme au protocole, causé par n'importe quelle souche durant l'année 2.
• Grippe confirmée en laboratoire associée à un SG conforme au protocole, causé par des souches semblables (appariées) à celles du vaccin durant l'année 2.
• Grippe confirmée par culture associée à un SG conforme au protocole, causé par des souches semblables (appariées) à celles du vaccin durant l'année 2.

<table>
<tr><th rowspan="2">Profil de vaccination</th><th colspan="3">ER relative (IC à 95 %) (%)</th></tr>
<tr><th>Grippe confirmée par culture, toutes souches confondues</th><th>Grippe confirmée en laboratoire, souches semblables au vaccin</th><th>Grippe confirmée par culture, souches semblables au vaccin</th></tr>
<tr><td>Année 1 à forte dose ou à dose normale/Année 2 à forte dose (données regroupées)</td><td>30,1 (2,3 à 49,38)</td><td>22,0 (-40,0 à 55,7)</td><td>26,6 (-32,6 à 58,6)</td></tr>
<tr><td>Année 1 à forte dose/Année 2 à forte dose</td><td>28,2 (-6,2 à 51,7)</td><td>23,2 (-51,4 à 61,7)</td><td>27,8 (-44,0 à 64,5)</td></tr>
<tr><td>Année 1 à dose normale/Année 2 à forte dose</td><td>32,1 (-1,4 à 54,9)</td><td>20,7 (-56,4 à 60,5)</td><td>25,3 (-48,8 à 63,3)</td></tr>
<tr><td>Année 1 à forte dose/Année 2</td><td>13,6 (-25,7 à 40,8)</td><td>-25,3 (-131 à 31,3)</td><td>-20,7 (-123 à 34,2)</td></tr>
</table>
</td>
<td>I

Bonne</td>
</tr>
</table>

Étude	Plan d'étude	Vaccin antigrippal	Participants	Résumé des principaux résultats	Niveau et qualité des données probantes
			(5,7) ans **Sexe** 56,6 à 58,0 % de femmes **Caractéristiques initiales** Les caractéristiques démographiques et cliniques initiales ont été jugées comme étant bien équilibrées entre les groupes et comparables à celles déclarées dans l'étude complète; aucune différence notable n'a été observée entre les profils de vaccination.	<table><tr><td>à dose normale</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Année 1 à dose normale/Année 2 à dose normale</td><td>Référence</td><td>Référence</td><td>Référence</td></tr></table> **Sommaire narratif** • L'efficacité du vaccin à FD contre l'infection grippale a été supérieure à celle du vaccin à DN durant les deux saisons. • La modélisation de régression logistique a permis de confirmer que la vaccination durant l'année 1 ne modifiait pas de façon statistiquement significative l'ER durant la saison 2 (p = 0,43); cependant, l'administration du vaccin à FD durant l'année 2 a été associée à une réduction statistiquement significative du risque de grippe (p = 0,043). • Le vaccin à FD devrait fournir des avantages cliniques par rapport au vaccin à DN, quel que soit le type de vaccin (à FD ou à DN) administré la saison précédente. **Remarques** • Le SG conforme au protocole a été défini comme une affection aiguë s'accompagnant d'au moins un des symptômes respiratoires suivants : mal de gorge, toux, production d'expectorations, respiration sifflante ou difficulté respiratoire; et d'au moins un des signes ou symptômes généraux suivants : température supérieure à 37,2 °C, frissons, fatigue, maux de tête ou myalgie. • La confirmation en laboratoire de la grippe au moyen de prélèvements rhinopharyngiens a été définie comme un résultat positif à la culture tissulaire et/ou à la réaction en chaîne de la polymérase (PCR). • Analyse complémentaire à celle de DiazGranados *et al.* (2014)[27]	
Gravenstein *et al.* (2015)[21]	**Plan** ECR à plan factoriel 2 x 2 **Saison grippale** 2013-2014 **Lieu** États-Unis (38 États)	FD : • Fluzone® Haute dose (60 µg HA/souche) DN : • Fluzone® (15 µg HA/souche)	**Définition de la population** Résidents âgés de 65 ans et plus vivant pendant plus de 90 jours dans une maison de soins infirmiers (c.-à-d. maisons de soins infirmiers certifiées par le régime d'assurance-maladie (Medicare) et situées dans un rayon de 50 milles d'une ville	**Résultat principal** • Hospitalisation toutes causes confondues, d'après les dossiers de congé contenus dans l'ensemble minimal de données fourni par les maisons de soins infirmiers. **Résultats secondaires** • Mortalité toutes causes confondues d'après l'indicateur du statut vital selon le dossier d'assurance-maladie (Medicare). • Déclin fonctionnel défini comme une baisse probable d'au moins 4 points selon l'échelle des activités de la vie quotidienne (28 points). **Sommaire narratif** • Une réduction statistiquement significative de l'hospitalisation toutes causes confondues a été observée chez les résidents ayant reçu le vaccin à FD par comparaison à ceux ayant reçu le vaccin à DN (RC	I Bonne (d'après les données préliminaires)

Étude	Plan d'étude	Vaccin antigrippal	Participants	Résumé des principaux résultats	Niveau et qualité des données probantes
			déclarant les cas de grippe aux CDC). Ont été exclues les maisons de soins infirmiers ayant utilisé un vaccin à FD l'année précédente; où les résidents séjournent moins de 50 jours; qui comptent plus de 20 % de résidents âgés de moins de 65 ans; qui appartiennent à un hôpital; ou qui n'ont pas fourni un ensemble minimal de données. **Taille de l'échantillon** 823 maisons de soins infirmiers réparties en quatre groupes : • Résidents - à FD/personnel - vaccin à DN gratuit* : 193 • Résidents - à FD/personnel affecté aux soins habituels : 216 • Résidents - à DN/personnel - vaccin à DN gratuit* : 226 • Résidents - à FD/personnel affecté aux soins habituels : 188 Total : 53 035 résidents	ajusté : 0,930; IC à 95 % : 0,875 à 0,988; $p = 0,020$). • Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les résidents ayant reçu les vaccins à FD ou à DN, en ce qui a trait à la mortalité toutes causes confondues ou aux taux de déclin fonctionnel (les détails n'avaient pas été publiés au moment de la revue, mais ont été présentés au Groupe de travail sur l'influenza du CCNI). **Remarques** • Analyse en intention de traiter au niveau des résidents. • Les résultats sur l'incidence d'hospitalisation parmi les résidents (résultat principal) ayant reçu un diagnostic primaire de SG ou d'affection pulmonaire d'après les réclamations d'assurance-maladie (Medicare) (codes de la CIM-9-MC : 460 à 466, 480 à 488, 490 à 496, 500 à 518), décrits dans le document sur la méthodologie, ne figurent pas dans le résumé publié de la conférence ni dans la présentation au Groupe de travail sur l'influenza du CCNI. • L'analyse finale n'était pas disponible ou n'avait pas été publiée au moment de la revue; les données ont été extraites du résumé publié de la conférence[21] ou d'articles sur la méthodologie[30].	

Étude	Plan d'étude	Vaccin antigrippal	Participants	Résumé des principaux résultats	Niveau et qualité des données probantes
			L'étude a également évalué l'accès aux vaccins à DN gratuits pour le personnel des établissements de soins de longue durée (ces résultats ne figurent pas dans la présente revue). **Âge** Moyenne (ÉT) : • FD pour les résidents : 83,3 (8,7) et 83,1 (8,8) ans • DN pour les résidents : 83,1 (8,8) et 83,1 (8,9) ans **Sexe** En moyenne, 72,2 % de femmes (71,8 à 72,7 %) **Caractéristiques initiales** Caractéristiques semblables entre les groupes		
Richardson *et al.* (2015)[19]	**Plan** Étude de cohorte rétrospective **Saison grippale** 2010-2011 **Lieu** États-Unis	FD : • Fluzone® Haute dose (60 µg HA/souche) DN : • Non précisé (15 µg HA/souche) **Statut de vaccination antigrippale**	**Définition de la population** Patients âgés de 65 ans et plus vivant dans la collectivité et ayant reçu des soins primaires dans un centre médical du VHA. Cela inclut les patients externes ayant reçu une dose unique d'un vaccin antigrippal inactivé entre le	**Résultat principal** • Hospitalisation liée à la grippe ou à la pneumonie, définie comme l'existence d'un dossier d'hospitalisation dans lequel le diagnostic primaire correspond aux codes 480 à 487 de la CIM-9-MC. **Groupe d'âge** | **Score de propension-RR ajusté* (IC à 95 %)** | **Valeur *p*** Total | 0,98 (0,68 à 1,40) | 0,92 65 à 74 ans | 1,16 (0,71 à 1,88) | 0,55 75 à 84 ans | 1,44 (0,82 à 2,52) | 0,20 ≥ 85 ans | 0,52 (0,29 à 0,92) | 0,02 Comparaison entre les vaccins à FD et à DN	II-2 Bonne

<table>
<tr><th>Étude</th><th>Plan d'étude</th><th>Vaccin antigrippal</th><th>Participants</th><th>Résumé des principaux résultats</th><th>Niveau et qualité des données probantes</th></tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>Codes de facturation du régime d'assurance-maladie</td>
<td>1er août 2010 et la fin de la saison grippale 2010-2011 dans la région concernée; les patients âgés de 65 ans et plus au moment de la vaccination; ceux ayant consulté au moins un établissement du VHA pour des soins primaires durant l'année précédant la vaccination; ainsi que les patients des établissements du VHA dans lesquels au moins 50 patients ont reçu le vaccin à FD.

Sont exclus les patients ayant reçu plus d'une dose d'un vaccin antigrippal ou un vaccin antigrippal vivant atténué.

Taille de l'échantillon
• FD : 25 714
• DN : 139 511

Âge
Moyenne (ÉT) :
• FD : 75,5 (7,45) ans
• DN : 75,0 (7,43) ans

% de personnes âgées de 85 ans et plus :
• FD : 14,1
• DN : 13,1</td>
<td>Résultats secondaires
• Hospitalisation, toutes causes confondues
• Mortalité, toutes causes confondues

<table>
<tr><th>Résultat</th><th>Score de propension-RR ajusté* (IC à 95 %)</th><th>Valeur p</th></tr>
<tr><td>Hospitalisation, toutes causes confondues</td><td>0,99 (0,86 à 1,16)</td><td>0,94</td></tr>
<tr><td>Mortalité, toutes causes confondues</td><td>1,05 (0,87 à 1,26)</td><td>0,61</td></tr>
</table>
Comparaison entre les vaccins à FD et à DN

Sommaire narratif
• Le risque d'hospitalisation liée à la grippe ou la pneumonie n'a pas été réduit de manière statistiquement significative chez les patients ayant reçu le vaccin à FD par rapport à ceux vaccinés avec le vaccin à DN.
• Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les vaccins à FD et à DN pour ce qui est de l'hospitalisation et de la mortalité toutes causes confondues.
• Dans une analyse stratifiée selon l'âge, une réduction statistiquement significative du taux d'hospitalisation liée à la grippe ou à la pneumonie a été observée chez les personnes âgées de 85 ans et plus ayant reçu le vaccin à FD.

Remarques
• Les résultats ont été inclus s'ils se sont produits plus de deux semaines après la vaccination ainsi que durant la saison grippale dans la région.
• Le score de propension a été déterminé à partir d'un modèle de régression logistique évaluant la probabilité de recevoir le vaccin à FD, selon l'âge, le sexe, la race, le score de comorbidité d'Elixhauser, le statut de séropositivité pour le VIH et la prise d'immunodépresseurs du patient et d'autres variables explicatives.</td>
<td></td>
</tr>
</table>

Étude	Plan d'étude	Vaccin antigrippal	Participants	Résumé des principaux résultats	Niveau et qualité des données probantes
			Sexe • FD : 1,5 % de femmes • DN : 1,8 % de femmes **Caractéristiques initiales** Les personnes ayant reçu le vaccin à FD étaient légèrement plus âgées et plus susceptibles d'être de race noire, présentaient des scores de comorbidité d'Elixhauser plus élevés et étaient plus susceptibles d'être séropositives pour le VIH ou d'avoir été exposées à des immunodépresseurs.		
Shay *et al.* (2017)[22]	**Plan** Étude de cohorte rétrospective **Saisons grippales** 2012-2013 2013-2014 **Lieu** États-Unis	FD : • Fluzone® Haute dose (60 µg HA/souche) DN : • Non précisé (15 µg HA/souche) **Statut de vaccination antigrippale** Codes de facturation du régime d'assurance-maladie	**Définition de la population** Prestataires d'assurance-maladie âgés de 65 ans et plus, inscrits à un programme de soins rémunérés à l'acte, ayant reçu le vaccin antigrippal dans des pharmacies communautaires offrant à la fois des vaccins à FD et à DN. Ont été exclus les prestataires inscrits au régime d'assurance-maladie pour une raison autre que l'atteinte de l'âge de 65 ans (p. ex.,	**Résultat principal** • Décès consécutif à la grippe, défini comme un décès survenant dans les 30 jours suivant la présentation d'une réclamation d'assurance-maladie (Medicare) pour une hospitalisation ou une consultation au service des urgences pour un diagnostic de grippe (codes de la CIM-9-MC : 487.xx et 488.xx). **Saison** | **ER relative ajustée (IC à 95 %) (%)** Total | 24,0 (0,6 à 41,8) 2012–2013 | 36,4 (9 à 55,6) 2013–2014 | 2,5 (-46,8 à 35,3) Comparaison entre les vaccins à FD et à DN **Résultats secondaires** • Grippe parmi les personnes hospitalisées, définie comme une hospitalisation ou une consultation au service des urgences associée au code de la grippe selon la CIM-9-MC.	II-2 Bonne

Étude	Plan d'étude	Vaccin antigrippal	Participants	Résumé des principaux résultats	Niveau et qualité des données probantes
			personnes atteintes d'une incapacité ou d'insuffisance rénale chronique au stade ultime) et les personnes n'ayant pas reçu de vaccin à FD ou à DN dans une pharmacie communautaire ayant vacciné au moins un prestataire avec l'autre vaccin antigrippal dans les 14 jours précédant ou suivant chaque date de vaccination, afin de tenir compte des facteurs temporels et géographiques ayant influencé l'accès au vaccin à FD ou sa disponibilité. **Taille de l'échantillon** Total : 5 797 090 2012-2013 : • FD : 1 039 645 • Dose forte : 1 683 264 2013-2014 : • FD : 1 508 176 • DN : 1 877 327 **Sexe** 2012-2013 : • FD : 57,9 % de femmes • DN : 59,3 % de femmes 2013-2014 :	**Saison** / **ER relative ajustée* (IC à 95 %) (%)** Total : 18,6 (14,1 à 22,9) 2012–2013 : 22,1 (16,6 à 27,3) 2013–2014 : 12,7 (4,9 à 19,9) Comparaison entre les vaccins à FD et à DN • SG défini comme une consultation en cabinet sans doute liée à la grippe, avec réclamations pour épreuve de diagnostic rapide de la grippe et administration d'un schéma thérapeutique à base d'oseltamivir dans les deux jours de l'épreuve. **Saison** / **ER relative ajustée* (IC à 95 %) (%)** Total : 15,3 (9,7 à 20,6) 2012–2013 : 22,0 (14,8 à 28,6) 2013–2014 : 6,8 (-2,3 à 15,1) Comparaison entre les vaccins à FD et à DN **Sommaire narratif** • Le vaccin à FD a été significativement plus efficace dans la prévention des décès consécutifs à la grippe dans son ensemble et de ceux lié au virus A(H3N2) dominant durant la saison grippale 2012-2013, mais non des décès dus au virus A(H1N1) dominant durant la saison grippale 2013-2014. • Les estimations de l'efficacité comparative réelle ont été systématiquement plus élevées pour le vaccin à FD que pour le vaccin à DN pour l'ensemble des résultats examinés durant la saison grippale 2012-2013 dominée par le virus A(H3N2), mais non pour la saison 2013-2014 dominée par le virus A(H1N1). • L'ER comparative a varié de façon significative selon la saison grippale en ce qui a trait au SG (interaction saison-vaccin : $p = 0,006$) et à la grippe diagnostiquée à l'hôpital ($p = 0,041$), mais seules des différences apparentes ont été associées aux décès consécutifs à la grippe ($p = 0,12$). **Remarques** • Les auteurs mentionnent une bonne concordance entre les vaccins antigrippaux et les virus en circulation durant les saisons 2012-2013 et 2013-2014. • Étude de suivi à celle menée par Izurieta *et al.* (2015)[28]; aucune analyse stratifiée selon l'âge n'a été examinée ou mentionnée dans cette étude de suivi.	

Étude	Plan d'étude	Vaccin antigrippal	Participants	Résumé des principaux résultats	Niveau et qualité des données probantes
			• FD : 58,3 % de femmes • DN : 59,7 % de femmes		

Abréviations : CDC : Centers for Disease Control and Prevention; CIM : Classification internationale des maladies; DN : dose normale; ÉT : écart-type; É.-U. : États-Unis; ER : efficacité réelle (du vaccin); FD : forte dose; HA : hémagglutinine; IC : intervalle de confiance; PCR : réaction en chaîne de la polymérase; SG : symptôme grippal; VHA : Veterans Health Administration.

Annexe F : Résumé des données sur l'efficacité potentielle et réelle du vaccin antigrippal trivalent inactivé contenant l'adjuvant MF59 (Fluad[MD]) chez les adultes âgés de 65 ans et plus

<table>
<tr><th>Étude</th><th>Plan d'étude</th><th>Vaccin antigrippal</th><th>Participants</th><th>Résumé des principaux résultats</th><th>Niveau et qualité des données probantes</th></tr>
<tr>
<td>Gasparini et al. (2013)[26]</td>
<td>Plan
Étude cas-témoins appariés

Saison
2010-2011

Lieu
Italie (Gênes; étude multicentrique)</td>
<td>Avec adjuvant :
• VTI avec l'adjuvant MF59 (Fluad®)
• VTI avec virosomes (Inflexal® V; 15 µg HA/souche), considéré comme un vaccin avec adjuvant dans cette étude

Sans adjuvant (exclus de l'analyse) :
• VTI Instanza® (15 µg HA/souche)
• Autre

Statut de vaccination antigrippale
Registre de vaccination</td>
<td>Définition de la population
Cas : Patients de 65 ans et plus hospitalisés à cause de la grippe ou de la pneumonie (codes de la CIM-9 : 480 à 487).

Témoins : Sujets n'ayant pas été hospitalisés à cause de la grippe ou d'une pneumonie durant la période à l'étude.

Les cas et les témoins ont été appariés dans une proportion de 1 pour 1 selon leur sexe, leur âge, leur statut socioéconomique et le type de vaccin antigrippal, et les cas et témoins appariés étaient suivis par le même omnipraticien.

Taille de l'échantillon
187 paires cas-témoins

Statut de vaccination
• Cas : 46,5 % de personnes vaccinées
• Témoins : 79,1 % de</td>
<td>Résultat
• Hospitalisation liée à la grippe ou à la pneumonie
<table><tr><th>Type de vaccin</th><th>ER ajustée (IC à 95 %) (%)</th><th>Valeur p</th></tr><tr><td>Fluad® + Inflexal® V</td><td>94,8 (77,1 à 98,8)</td><td>< 0,001</td></tr><tr><td>Inflexal® V</td><td>95,2 (62,8 à 99,4)</td><td>0,004</td></tr><tr><td>Fluad®</td><td>87,8 (0,0 à 98,9)</td><td>0,09</td></tr></table>Comparaison entre des personnes vaccinées et non vaccinées

Sommaire narratif
• Les vaccins avec adjuvant (Fluad® et Inflexal® V) ont été associés à une réduction statistiquement significative du risque d'hospitalisation liée à la grippe ou à la pneumonie.
• Dans une analyse portant uniquement sur le vaccin contenant l'adjuvant MF59 Fluad®, l'estimation ponctuelle de l'ER ajustée est demeurée élevée, sans toutefois atteindre le seuil de signification statistique (p = 0,09).

Remarques
• Le vaccin avec virosomes Inflexal® V n'est pas disponible au Canada et a été considéré comme un vaccin avec adjuvant dans le cadre de la présente étude.
• ER : l'analyse a porté uniquement sur les personnes ayant reçu un vaccin avec adjuvant (c.-à-d. Fluad® ou Inflexal® V); 29 paires cas-témoins ont donc été exclues.</td>
<td>II-2

Bonne</td>
</tr>
</table>

Étude	Plan d'étude	Vaccin antigrippal	Participants	Résumé des principaux résultats	Niveau et qualité des données probantes
			personnes vaccinées **Âge** Âge moyen (ÉT) : • Cas : 78,6 (8,3) ans • Témoins : 77,7 (8,0) ans **Sexe** • Cas : 44,4 % de femmes • Cas : 44,4 % de femmes **Caractéristiques initiales** Le tabagisme et la consommation d'alcool ont été plus fréquents, et ce, d'une manière statistiquement significative, chez les cas que chez les témoins. De même, davantage de cas que de témoins étaient atteints de cardiopathies, de maladies respiratoires ou de maladies rénales, alors que les affections rhumatologiques ont été plus fréquentes chez les témoins. Une hausse statistiquement significative du nombre de sujets présentant au moins trois facteurs de risque a été observée		

Étude	Plan d'étude	Vaccin antigrippal	Participants	Résumé des principaux résultats	Niveau et qualité des données probantes
			parmi les cas.		
McNeil *et al.* (2016)[25]	**Plan** Étude cas-témoins de test négatif **Saisons grippales** 2011-2012 2012-2013 2013-2014 **Lieu** Canada (de 14 à 45 hôpitaux universitaires et communautaires)	Avec adjuvant : • VTI contenant l'adjuvant MF59 (Fluad™; même si la présentation de la conférence ne le précise pas, Fluad™ est le seul VTI avec l'adjuvant MF59 homologué au Canada) Sans adjuvant : • VTI sans adjuvant **Statut de vaccination antigrippale** Autodéclaration avec vérification auprès du fournisseur du service de vaccination ou du registre de vaccination (si l'information est disponible)	**Définition de la population** Cas : Patients âgés de 16 ans et plus, dont le test de diagnostic de la grippe est positif et dont l'admission est liée à la grippe ou à une complication de la grippe. Témoins : Patients se trouvant au même endroit que les cas recevant un diagnostic compatible avec la grippe (c.-à-d. admissibles à un écouvillonnage du nasopharynx à l'admission); écouvillonnage réalisé dans les sept jours suivant l'apparition des symptômes; test de diagnostic de la grippe négatif; date d'admission dans les 14 jours de la date d'admission du cas; et faisant partie de la même strate d'âge que les cas (65 ans et plus ou moins de 65 ans). **Taille de l'échantillon** • Cas : 3 394 • Témoins : 4 560 **Statut de vaccination**	**Résultat principal** • Infection grippale confirmée en laboratoire **ER ajustée* (%)** **Groupe d'âge** / **VTI avec l'adjuvant MF59™** / **VTI sans adjuvant** Total : 61,0 / 35,8 < 65 ans : 20,7*** / 50,0 ≥ 65 ans : 61,3 / 32,5 * Comparaison entre les personnes vaccinées et non vaccinées durant les trois saisons grippales (2011-2012 à 2013-2014) ** IC à 95 % larges et se chevauchant pour toutes les estimations stratifiées selon l'âge *** L'IC à 95 % franchit la valeur nulle (c.-à-d. la limite inférieure est moins de 0 %) **Sommaire narratif** • L'efficacité du vaccin antigrippal avec l'adjuvant MF59 a été d'environ 61,3 % chez les patients âgés de 65 ans et plus, cela représentant une hausse d'environ 30 % par rapport aux vaccins sans adjuvant; cette différence n'était toutefois pas statistiquement significative (IC à 95 % larges et se chevauchant). **Remarques** • La confirmation en laboratoire de la grippe de type A ou B a été définie comme un résultat positif à la PCR ou à la culture virale. • Écouvillonnage du nasopharynx réalisé chez tous les patients dont le diagnostic à l'admission indiquait une pneumonie acquise dans la communauté, une exacerbation d'une maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) ou de l'asthme, une septicémie d'origine inexpliquée ou tout autre diagnostic respiratoire. • Protection présumée à partir de 14 jours après la vaccination. • L'analyse finale n'était pas disponible ou n'avait pas été publiée au moment de la revue; les données de l'étude ont été extraites du résumé publié de la conférence[25].	II-2 Bonne (d'après les données préliminaires)

<table>
<tr><th>Étude</th><th>Plan d'étude</th><th>Vaccin antigrippal</th><th>Participants</th><th>Résumé des principaux résultats</th><th>Niveau et qualité des données probantes</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td>• Cas : 46,7 % de personnes vaccinées
• Témoins : 61,5 % de personnes vaccinées

Âge
Âge moyen (plage) :
• Cas : 67,7 (16 à 105) ans
• Témoins : 68,8 (16 à 104) ans

% de personnes âgées de 65 ans et plus :
• Cas : 61,2
• Témoins : 64,5</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Puig-Barberà et al. (2013)[24]</td><td>Plan
Étude de cohorte rétrospective

Saison grippale
2010-2011

Lieu
Espagne (étude multicentrique)</td><td>Avec adjuvant :
• VTI avec l'adjuvant MF59 (Fluad®; nommé Chiromas® dans le pays de l'étude)
• VTI avec virosomes (Inflexal® V)

Statut de vaccination antigrippale
Registre de vaccination</td><td>Définition de la population
Personnes âgées de 65 ans et plus vivant dans la collectivité, inscrites dans un registre basé sur la population comme ayant reçu l'un des vaccins antigrippaux saisonniers disponibles.

Ont été exclus les adultes vivant en établissements et les personnes ayant reçu un vaccin sans adjuvant (c.-à-d. sans virosomes ou sans l'adjuvant MF59).

Taille de l'échantillon
• VTI avec</td><td>Résultat
• Hospitalisation liée à la grippe définie comme un diagnostic correspondant aux codes 487 à 488.89 de la CIM-9-MC dans les dossiers de congé, posé au moins 15 jours après la date de vaccination et lié à des résultats positifs au test de diagnostic de la grippe en laboratoire.

<table><tr><th>Résultat</th><th>ER relative ajustée (IC à 95 %) (%)</th><th>valeur p</th></tr><tr><td>Ensemble des hospitalisations liées à la grippe</td><td>15 (-34 à 46)</td><td>0,497</td></tr><tr><td>Hospitalisation liée à la grippe confirmée en laboratoire</td><td>25 (-24 à 54)</td><td>0,261</td></tr></table>Comparaison entre le VTI avec l'adjuvant MF59 et le VTI avec virosomes

Sommaire narratif
• Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre l'ER relative ajustée du VTI avec l'adjuvant MF59 et celle du VTI avec virosomes dans la prévention de l'hospitalisation liée à la grippe chez les sujets âgés de 65 ans et plus.

Remarques
• Le vaccin de comparaison avec virosomes Inflexal® V n'est pas disponible au Canada et a été considéré comme un vaccin avec adjuvant dans le cadre de la présente étude.</td><td>II-2

Bonne</td></tr>
</table>

Étude	Plan d'étude	Vaccin antigrippal	Participants	Résumé des principaux résultats	Niveau et qualité des données probantes
			l'adjuvant MF59 : 197 180 • VTI avec virosomes : 176 618 **Sexe** • VTI avec l'adjuvant MF59 : 56 % de femmes • VTI avec virosomes : 55 % de femmes **Caractéristiques initiales** Les répartitions (âge et sexe) étaient semblables dans les deux groupes de patients vaccinés et comparables à celles de l'ensemble de la cohorte.	• Ce ne sont pas toutes les hospitalisations liées à la grippe qui ont été confirmées en laboratoire : l'infection grippale a été confirmée en laboratoire chez 78 % (n = 29 sur 37) des cas ayant reçu le VTI avec l'adjuvant MF59 et chez 90 % (n = 36 sur 40) de ceux ayant reçu le VTI avec virosomes; les auteurs de l'étude ont réalisé une analyse par sous-groupe se limitant aux hospitalisations liées à la grippe confirmée en laboratoire.	
Spadea *et al.* (2014)[23]	**Plan** Étude cas-témoins appariés **Saisons grippales** 2010-2011 2011-2012 **Lieu** Italie	Avec adjuvant : • VTI avec l'adjuvant MF59 (Fluad®; utilisé durant la saison 2011-2012) Sans adjuvant : • VTI sans adjuvant; préparation à virus sous-unitaires (utilisé durant la saison 2010-2011) **Statut de vaccination antigrippale**	**Définition de la population** Cas : Patients de 65 ans et plus hospitalisés à cause de la grippe ou de la pneumonie (codes de la CIM-9-MC : 480 à 487) La définition des cas n'inclut pas la confirmation en laboratoire du virus de la grippe Témoins : Patients de 65 ans et plus hospitalisés durant la même période que les cas, pour une cause	**Résultat** • Hospitalisation liée à la grippe ou à la pneumonie. **Groupe d'âge** / **ER ajustée* (IC à 95 %) (%)** **VTI avec l'adjuvant MF59** / **VTI sans adjuvant** Total : 49 (30 à 60) / 48 (29 à 62) 65 à 74 ans : 34 (-24 à 65) / 53 (3 à 78) ≥ 75 ans : 53 (33 à 68) / 46 (24 à 62) Comparaison entre des personnes vaccinées et non vaccinées **Sommaire narratif** • Le VTI avec l'adjuvant MF59 s'est révélé significativement efficace pour prévenir les hospitalisations liées à la grippe ou à la pneumonie, comparativement à l'absence de vaccination (saison de non-concordance du vaccin). • Dans le cadre de l'analyse stratifiée selon l'âge, le VTI avec l'adjuvant MF59 a été significativement efficace dans la réduction de l'hospitalisation liée à la grippe chez les patients de 75 ans et plus, mais pas chez les patients de 65 à 74 ans, ce qui laisse croire à un possible effet lié à l'âge chez les personnes âgées. • Les analyses comparant les vaccins avec et sans adjuvant n'ont	II-2 Médiocre Les vaccins avec adjuvant et sans adjuvant ont été évalués durant différentes saisons grippales

Étude	Plan d'étude	Vaccin antigrippal	Participants	Résumé des principaux résultats	Niveau et qualité des données probantes
		Croisement des bases de données sur les dossiers d'hospitalisation et de vaccination	autre que la grippe ou la pneumonie Cas et témoins appariés (âge et sexe), dans une proportion d'au moins 1 :3 pour la saison 2010-2011 et d'au moins 1 :4 pour la saison 2011-2012 **Taille de l'échantillon** 2010-2011 : • Cas : 269 • Témoins : 1 247 2011-2012 : • Cas : 365 • Témoins : 1 227 **Statut de vaccination** 2010-2011 : • Cas : 36,4 % de personnes vaccinées • Témoins : 46,5 % de personnes vaccinées 2011-2012 : • Cas : 21,4 % de personnes vaccinées • Témoins : 35,9 % de personnes vaccinées **Sexe** 2010-2011 : • Cas : 50,6 % de	qu'une valeur limitée, car l'efficacité des vaccins a été estimée durant des saisons différentes. **Remarque** Bonne concordance avec la souche du vaccin durant la saison grippale 2010-2011 (utilisation d'un VTI sans adjuvant); une mauvaise concordance a toutefois été observée durant la saison 2011-2012 (utilisation du VTI avec l'adjuvant MF59).	

Étude	Plan d'étude	Vaccin antigrippal	Participants	Résumé des principaux résultats	Niveau et qualité des données probantes
			femmes • Témoins : 69,4 % de femmes 2011-2012 : • Cas : 54,5 % de femmes • Témoins : 67,2 % de femmes **Âge** % de personnes âgées de 75 ans et plus : 2010-2011 : • Cas : 78,4 • Témoins : 55,3 2011-2012 : • Cas : 78,4 Témoins : 64,5		

Abréviations : IC : intervalle de confiance; CIM : Classification internationale des maladies; ER : efficacité réelle (du vaccin); nasopharyngien; PCR : réaction en chaîne de la polymérase; VTI : vaccin antigrippal trivalent inactivé